

RAEM

Vol.63 #1

2026

**REVISTA ARGENTINA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO**

Copyright © RAEM. Todos los derechos reservados. ISSN 0326-4610. Buenos Aires (Argentina)



Volúmen 63 #1 2026
Sumario | Contents

INFORME DE DEPARTAMENTO

**GARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES EN ARGENTINA:
DESAFÍOS DIAGNÓSTICOS Y BARRERAS TERAPÉUTICAS**

TRABAJO ORIGINAL

**MATHEMATICAL MODELING TO ESTIMATE THE ROLE OF NUTRIENT-
STIMULATED HORMONES (NUSH) IN MODULATING BODY WEIGHT**

**ESTADO NUTRICIONAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN MUJERES
ADULTAS CON HIPOTIROIDISMO DE LA PROVINCIA DE SALTA**

REVISIÓN

GENOMIC INSTABILITY AS MECHANISM IN THYROID CANCER DEVELOPMENT

**FÁRMACOS DE ARNip EN LA OBESIDAD: UNA REVOLUCIÓN TERAPÉUTICA
CON ENFOQUE EN LA SALUD METABÓLICA**

**AVANCES TERAPÉUTICOS Y PERSPECTIVAS DE LA PRESERVACIÓN Y
RESTAURACIÓN DE CÉLULAS EN LA DIABETES MELLITUS**

CASO CLINICO

LESIÓN SUPRARRENAL QUÍSTICA: CUANDO LA IMAGEN NO ES SUFICIENTE



Una publicación de la
Sociedad Argentina de Endocrinología
y Metabolismo (SAEM)

raem.org.ar

RAEM REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

DIRECTORA EDITORIAL

Rosana Teresita Sklate

Médica Endocrinóloga
Jefa Sección Endocrinología Hospital General de Agudos "Dr. E. Tornú".
Buenos Aires. Argentina.
Directora Carrera Especialistas en Endocrinología UBA

EDITORES ASOCIADOS

Sergio Mario Aszpis

Médico Endocrinólogo. Consultor de la División Endocrinología del Hospital Durand.
Buenos Aires. Argentina. Ex Presidente de SAEM

Gabriela Brenta

Médica Especialista en Endocrinología. Coordinadora del Sector Tiroides, Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Unidad Asistencial Dr. César Milstein. Buenos Aires. Argentina.

Cristina Faingold

Médica Endocrinóloga.
Responsable Médico Servicio de Endocrinología y Diabetes, UA Dr. César Milstein.
Buenos Aires. Argentina. Directora de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología UBA.
Médica de planta Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Argentina.
Ex Presidenta de la Sociedad Argentina de Diabetes

Ana María Orlandi

Médica Endocrinóloga. Consultora de la Unidad Endocrinología Hospital General de Agudos "Dr. T. Alvarez". Buenos Aires. Argentina.
Subdirectora de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología UBA
Coordinadora de los Cursos on line de SAEM. Ex Presidente de SAEM

Claudia Gabriela Pellizas

Profesora Asociada, Facultad de Ciencias Químicas-Universidad Nacional de Córdoba (FCQ-UNC)
Investigadora Principal, CONICET
Directora de la Especialidad en Bioquímica Clínica área Endocrinología (FCQ-UNC)
Presidente electa de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (LATS)

Fabián Pitoia

Jefe de la Sección Tiroides División Endocrinología - Hospital de Clínicas - Universidad de Buenos Aires. Declarado Personalidad Destacada en el Ámbito de las Ciencias Médicas de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Ex presidente de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides

COMITÉ EDITORIAL

Pablo Arias

Médico Endocrinólogo y Doctor en Medicina.
Profesor Titular de Fisiología Humana en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Rosario. Argentina.

Hugo R. Boquete

Médico Especialista en Endocrinología. Endocrinólogo Infantil
Jefe de la Unidad Endocrinología Hospital General de Agudos "Dr. T. Álvarez". Buenos Aires. Argentina.

Alicia Gauna

Médica Especialista en Endocrinología
Jefa División Endocrinología. Hospital General de Agudos J.M. Ramos Mejía. Buenos Aires. Argentina.

Esta revista y las contribuciones individuales contenidas en ella están protegidas por las leyes de copyright

Productos derivados. Los usuarios pueden reproducir tablas de contenido o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes de circulación interna dentro de sus instituciones o empresas. Se requiere autorización de la editorial para su reventa o distribución fuera de la institución o empresa que se suscribe.

Almacenamiento o uso. Excepto lo indicado anteriormente, o según lo establecido en la licencia de uso correspondiente, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito del editor. Derechos de autor. El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con el editor.

Nota. La Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo no tendrá responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos, su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

ISSN: 0326-4610

RAEM REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Mirtha Guitelman

Médica Especialista en Endocrinología.
Coordinadora Neuroendocrinología, División Endocrinología. Hospital Carlos G Durand. Buenos Aires. Argentina.

Luis Grosembacher

Médico Endocrinólogo.
Jefe de la Sección Diabetes del Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina.

Pablo Knoblovits

Médico Especialista en Endocrinología.
Jefe de la Sección Andrología Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina.

Ester M. Pardes

Doctora en Medicina, Facultad de Medicina, UBA. Médica Especialista en Endocrinología, UBA
Docente Autorizada UBA.
Médica de Planta de la División Endocrinología del Hospital JM Ramos Mejía, a cargo del Sector Suprarrenal. Buenos Aires. Argentina.

Claudia Sedlinsky

Médica Especialista en Endocrinología
Coordinadora del Sector Metabolismo Fosfocálcico, Servicio de Endocrinología, Unidad Asistencial Dr. César Milstein. Buenos Aires. Argentina.
Investigadora del Laboratorio de Investigación en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM), Universidad Nacional de La Plata. La Plata. Argentina.

María Jimena Soutelo

Médico Endocrinólogo (UBA) especializada en diabetes (SAD).
Médica de Planta del Servicio de Endocrinología y Metabolismo Hospital Churrucá Visca.

EDITORES CONSULTOS

Oswaldo Juan Ponzo

Médico Endocrinólogo. Doctor en Ciencias Fisiológicas-UBA.
Profesor Titular de Fisiología Humana. Facultad de Medicina, UBA.
Director del Laboratorio de Endocrinología, Instituto de Fisiología. Facultad de Medicina, UBA.
Médico de planta del Servicio de Endocrinología. Hospital Alemán. Buenos Aires. Argentina.

Marta Beatriz Barontini

Médica Consultora en Endocrinología. Doctora en Medicina.
Ex Miembro de la Carrera del Investigador Científico. Categoría: Investigador Superior CONICET.
Ex Directora del Centro de Investigaciones Endocrinológicas Dr Cesar Bergadá. Hospital de Niños R. Gutiérrez CEDIE- CONICET. Buenos Aires. Arg.
Codirectora de la Maestría: Fisiopatología, Bioquímica y Clínica Endocrinológica. Facultad de Ciencias Biomédicas. Universidad Austral. Pilar. Argentina.

Pilar De la Peña

Endocrinóloga: Hospital Real San José Valle Real en Guadalajara-México
Presidenta actual de FELAEN. Federación Latinoamericana de Endocrinología
Miembro del Comité Ejecutivo. Sociedad Internacional de Endocrinología
Miembro del grupo de trabajo de Educación para la Sociedad Internacional de Endocrinología
Revisora de la Revista Colombiana de Endocrinología
Conferencista Internacional

Ricardo S. Calandra

Especialista en Endocrinología y Andrología.
Investigador Superior y Emérito. CONICET. Laboratorio de Endocrinología Molecular de la Reproducción. Instituto de Biología y Medicina Experimental. Buenos Aires. Argentina.

Denise Pires de Carvalho

Médica. Profesora Titular. Univer. Federal do Rio de Janeiro. Janeiro. Brasil.

Alberto Benjamín Chervin

Especialista y Consultor en Endocrinología.
Presidente de SAEM 2014-2015.
Co coordinador de Endocrinología Hospital Santa Lucía 1983-2015. Buenos Aires. Argentina.

José Costa Gil

Médico - Doctor en Medicina - Doctor Honoris Causa
Director Maestría en Diabetes Mellitus. Posgrado - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Favaloro. Buenos Aires. Argentina.

Alejandro F. De Nicola

Médico y Doctor en Medicina.
Investigador Superior del CONICET y Presidente de la Fundación Instituto de Biología y Medicina Experimental.
Instituto de Biología y Medicina Experimental-CONICET. Buenos Aires. Arg.

James Fagin

Médico.
Jefe División de Subespecialidades Médicas. Miembro del Programa de Patogénesis y Oncología Humana. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. USA. Profesor de Medicina. Weill Cornell Medical College. USA.

Hugo Fideleff

Médico Endocrinólogo. Asistente extranjero, Facultad de Medicina de París, Francia. Consultor honorario unidad de endocrinología, Hospital Álvarez. Buenos Aires. Argentina.

Guillermo Juvenal

Doctor en Ciencias Químicas.
Jefe División Bioquímica Nuclear, CNEA. Buenos Aires. Argentina.
Investigador CNEA-CONICET.

Susana Mabel Leiderman

Médica Especialista en Endocrinología.
Consultora de la Sección Ginecología Endocrinológica del Servicio de Ginecología del Hospital de Clínicas. Buenos Aires. Argentina.

Oscar Levalle

Médico, Especialista en Endocrinología y Andrología.
Consultor Honorario de la División Endocrinología, Hospital Carlos Durand. Buenos Aires. Argentina.

Adriana Seilicovich

Doctora en Medicina.
Investigadora Superior de CONICET en INBIOMED (UBA-CONICET), Facultad de Medicina, UBA
Profesora Titular Consulta en Departamento de Biología celular e Histología, Facultad de Medicina, UBA. Buenos Aires. Argentina.
Investigadora del Laboratorio de Investigación en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM), Buenos Aires. Argentina.

Isaac Sinay

Médico Endocrinólogo.
Asesor de la Unidad de Diabetes. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina.

Hernán Tala Jury

Médico cirujano, especialista en Endocrinología. Subespecialista en enfermedades tiroideas y Cáncer de tiroides
Jefe centro de tiroides, Clínica Alemana: Santiago de Chile. Chile.

Laura Boucai

Miembro, Memorial Sloan Kettering Cancer Center
Profesora Asociada de Medicina, Weill Cornell Medical College of Cornell University.
Secretaría, International Thyroid Oncology Group.
Jefa del Equipo de Tiroides, Comité directivo del Congreso Anual, Sociedad de Endocrinología (USA)
Presidenta-pasada de Mujeres en Tiroidología, Asociación Americana de Tiroides (ATA)



COMISIÓN DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD
ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA
METABOLISMO

Presidente

Dra. Susana Mallea Gil

Vicepresidente

Dra. Karina Danilowicz

Secretaria

Dra. Erika Abelleira

Prosecretario

Dr. Marcos Manavela

Tesorero

Dra. Marina Curria

Protesorero

Dra. Melina Sabán

Vocales

Dra. Andrea Kozak
Dra. Carolina Ballarino
Dra. Martha Suarez
Dra. Bibiana Fabre
Dra. Valeria García Roel
Dra. Laura Schiro

Vocales Suplentes

Dra. Patricia San Martin
Dra. Silvia Karlsruhm
Dra. Fabiana Librandi

RAEM

REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Volúmen 63 #1 2026

Sumario | Contents

INFORME DE DEPARTAMENTO

- CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES EN ARGENTINA:
DESAFÍOS DIAGNÓSTICOS Y BARRERAS TERAPÉUTICAS** 07
SMULEVER A., PITOIA F., ABELLEIRA E., CALIFANO I.

TRABAJO ORIGINAL

- MATHEMATICAL MODELING TO ESTIMATE THE ROLE OF NUTRIENT-
STIMULATED HORMONES (NUSH) IN MODULATING BODY WEIGHT** 18
JESUINO DE OLIVEIRA ANDRADE L.; CORREIA MATOS DE OLIVEIRA L.; VINHAES BITTENCOURT AM;
CORREIA MATOS DE OLIVEIRA G.; MENEZES LEAHY NETO J. ; MATTOS SALLES OJ; MATOS DE OLIVEIRA L.
- ESTADO NUTRICIONAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN MUJERES
ADULTAS CON HIPOTIROIDISMO DE LA PROVINCIA DE SALTA** 26
FILOMARINO MA, TOLOSA GI, DELLA FONTANA FD

REVISIÓN

- GENOMIC INSTABILITY AS MECHANISM IN THYROID CANCER DEVELOPMENT** 36
JESUÍNO DE OLIVEIRA ANDRADE L. ; CORREIA MATOS DE G. ; SANTANA DE P.R.; VINHAES BITTENCOURT A.M.;
DE MATTOS SALLES O.J.; DE OLIVEIRA L.M.
- FÁRMACOS DE ARNip EN LA OBESIDAD: UNA REVOLUCIÓN TERAPÉUTICA
CON ENFOQUE EN LA SALUD METABÓLICA** 45
REYNA-VILLASMIL E., MEJIA-MONTILLA J.
- AVANCES TERAPÉUTICOS Y PERSPECTIVAS DE LA PRESERVACIÓN Y
RESTAURACIÓN DE CÉLULAS EN LA DIABETES MELLITUS** 54
REYNA-VILLASMIL E. MEJIA-MONTILLA J.

CASO CLINICO

- LESIÓN SUPRARRENAL QUÍSTICA: CUANDO LA IMAGEN NO ES SUFICIENTE** 62
ROMERO L, GONZÁLEZ D.

Montpellier en Metabolismo

OPTISULIN® INSULINA GLARGINA 100 U/ml

PRESENTACION (-)

Envase conteniendo 5 lapiceras prellenadas descartables SoloStar® con 3 ml.

(*) INFORMACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES FACULTADOS PARA PRESCRIBIR. Mayor información disponible a petición.



sanofi

INFORMACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES FACULTADOS PARA PRESCRIBIR O DISPENSAR MEDICAMENTOS. Mayor información disponible a petición. Sanofi-Aventis Argentina S.A. - Tucumán 1, Piso 4°, C1049AAA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Tel: (011) 4732-5000 www.sanofi.com.ar MAT-AR-2402255 - V1.0 - 12/2024



MAT-AR-2302110 09-2023

DBI
METFORMINA 500 mg

DBI^{AP} 500
METFORMINA 500 mg

DBI^{AP}
METFORMINA 850 mg

DBI^{AP} FORTE
METFORMINA 1 g

Dagliben
DAPAGLIFLOZINA

Glemaz 2
Glimepirida 2 mg

Glemaz 4
Glimepirida 4 mg

Glemaz met 2/1000
Glimepirida + Metformina

Glemaz met 4/1000
Glimepirida + Metformina

PRIOTIC
ÁCIDO TIOCTICO 600 MG

Zomarist
VILDAGLIPTIN



Zomarist met
VILDAGLIPTIN - METFORMINA



"Para acceder a la información del producto escanee el código QR o solicítelo al tel: 0-800-777-1111"

"Para acceder a la información del producto escanee el código QR o solicítelo al tel: 0-800-777-1111"

"Producto comercializado bajo la licencia de Novartis Argentina S.A."

"Material para uso exclusivo del profesional de la salud. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o al público en general"

Osteodyn
Vitamina D3

Rentop 150
Risedronato sódico 150 mg

T4
Montpellier
Levotiroxina Sódica

T3
Montpellier
Liotironina Sódica

Daunlip
Fenofibrato Micronizado 200 mg

Rosustatin®
rosuvastatina 5, 10, 20 mg

Serubel
Ácido Fenofibrico

Juntos para restablecer y preservar la salud de sus pacientes



• Calidad • Tecnología • Innovación
• Servicio • Compromiso

Montpellier
TRADICION Y FUTURO EN LA TERAPEUTICA ARGENTINA
www.montpellier.com.ar

AG2310178996

CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES EN ARGENTINA: DESAFÍOS DIAGNÓSTICOS Y BARRERAS TERAPÉUTICAS

SMULEVER A.*¹, PITOIA F.², ABELLEIRA E.², CALIFANO I.³

en representación del Departamento de Tiroides de SAEM

¹Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.²Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.³Instituto de Oncología Angel Roffo, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 12/01/2026

Revisión: 23/01/2026

Aceptado: 21/02/2026

Palabras clave:

Carcinoma anaplásico de tiroides;

Diagnóstico precoz;

Terapias dirigidas;

Testeo molecular;

Práctica clínica real

RESUMEN

El carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) es una neoplasia agresiva con elevada mortalidad. Aproximadamente el 50% de los casos presenta la mutación *BRAF V600E*, para la cual la combinación terapéutica dabrafenib-trametinib (DT) mejora la sobrevida global. Un diagnóstico oportuno y el acceso temprano a estudios moleculares y terapias dirigidas son fundamentales. El objetivo de este estudio fue identificar los desafíos diagnósticos y terapéuticos en pacientes con CAT en Buenos Aires, Argentina. Este estudio retrospectivo multicéntrico incluyó 42 pacientes con CAT provenientes de 11 centros (2019-2025). Se evaluaron los métodos diagnósticos iniciales (MDI), incluyendo punción aspirativa con aguja fina (PAAF), biopsia con aguja gruesa (BAG), biopsia quirúrgica y hallazgo incidental posterior a tiroidectomía, así como el tiempo hasta la confirmación diagnóstica de CAT. Se recolectaron datos sobre el estudio de la mutación *BRAF*, el acceso a DT, la respuesta al tratamiento y la mediana de sobrevida global (mSG). La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 3,17 meses (RIC 2–5,5). El principal MDI fue la PAAF (71%), mientras que la biopsia quirúrgica y la BAG se utilizaron con menor frecuencia (5% cada una). El diagnóstico incidental de CAT representó el 19% de los casos. El CAT se confirmó en 30% de los casos cuando se utilizó PAAF (n=9/30); la BAG y la biopsia quirúrgica lograron un diagnóstico definitivo en el 50% de los casos cada una (n=1/2 para cada método). La determinación de *BRAF* se realizó en el 67% de los pacientes (n=28), con una tasa de positividad del 57% (n=16). El tiempo mediano hasta el resultado fue de 7,5 días (RIC 4–29) y de 39 días (RIC 22–70) desde el diagnóstico hasta el inicio de DT; menos de la mitad de los pacientes elegibles recibió esta terapia (n=7/16). La mSG de la cohorte fue de 3,23 meses (RIC 1,4–11,5) y de 6,86 meses en los pacientes diagnosticados dentro de los 30 días desde el inicio de los síntomas (p=0,25). El diagnóstico incidental de CAT (n=8) se asoció con una mSG mayor que en los casos

sintomáticos (16 [4–23] vs. 3 [1,2–9,5] meses; $p=0,003$). Los pacientes *BRAF* positivos tratados con DT presentaron una mSG superior (8,6 vs. 3,61 meses; $p=0,037$), al igual que aquellos sometidos a cirugía (11 vs. 2 meses; $p=0,00085$), con mejores resultados en las resecciones R0/R1 (22,5 vs. 2,33 meses para R2; $p=0,00089$). Este trabajo permitió identificar demoras diagnósticas sustanciales, principalmente relacionadas con el bajo rendimiento de los MDI, en particular la PAAF; barreras significativas para el acceso a estudios moleculares y a terapias dirigidas. Optimizar los circuitos diagnósticos, asegurando la obtención de muestras tisulares representativas, y mejorar el acceso al testeo molecular y a las terapias dirigidas resulta clave para posibilitar un tratamiento oportuno y mejorar los resultados en pacientes con CAT en Argentina.

ABSTRACT

Keywords:

Anaplastic thyroid carcinoma;
Early diagnosis;
Targeted therapy;
Molecular testing;
Real-world practice

Anaplastic thyroid carcinoma (ATC) is an aggressive malignancy with a high mortality rate. Approximately 50% of cases harbor the *BRAF V600E* mutation for which dabrafenib-trametinib (DT) has demonstrated improved overall survival (OS). Facilitating prompt diagnosis, timely access to experienced clinical care, molecular testing, and targeted therapies is crucial for optimizing outcomes. This study aimed to identify the diagnostic and therapeutic challenges in ATC patients in Buenos Aires (Argentina). This retrospective, multicenter cohort study included 42 ATC patients from 11 centers in Buenos Aires (2019-2025). It assessed initial diagnostic methods (IDMs), including fine-needle aspiration (FNA), core needle biopsy (CNB), surgical biopsy, and incidental finding after thyroidectomy, as well as the time to confirmed ATC diagnosis. Data were collected on *BRAF* testing frequency and results, access to DT, treatment response, and overall survival. The median time from symptom onset to diagnosis was 3.17 months (IQR 2–5.5). The most frequently performed IDM was FNA (71%), while surgical biopsy and CNB were used less frequently (5% each). ATC incidentally diagnosed in surgical specimens accounted for 19% of cases. ATC was confirmed in only 30% of cases when FNA was used (9/30), whereas both CNB and surgical biopsy yielded definitive diagnoses in 50% of cases (1/2 each). Excluding incidentally diagnosed patients, a definitive ATC diagnosis was achieved with the initial diagnostic approach in 32% of cases ($n=11/34$). *BRAF* testing was performed in 67% of patients, with a positivity rate of 57%. The median interval from sample collection to *BRAF* mutation result was 7.5 days (IQR 4–29), and 39 days (IQR 22–70) from diagnosis to DT initiation. Less than half of these patients ($n=7/16$) received DT. The cohort's mOS was 3.23 months (IQR 1.4–11.5), rising to 6.86 months in patients diagnosed within 30 days of symptoms ($p=0.25$). Incidental ATC diagnosis ($n=8$) correlated with a mOS of 16 months (4–23), vs. 3 months (1.2–9.5) in symptomatic cases ($n=34$) ($p=0.003$). DT use in *BRAF*-positive patients was associated with longer OS (8.6 vs. 3.61 months; $p=0.037$). Patients who underwent surgery also had significantly longer OS (11 vs. 2 months; $p=0.00085$), with the best outcomes observed in R0/R1 resections (22.5 months vs. 2.33 months for R2; $p=0.00089$). Substantial diagnostic delays were observed, mainly related to incorrect use of IDMs, particularly FNAB. In addition, major barriers to accessing molecular diagnostics and targeted therapies persist. Optimizing diagnostic pathways, favoring representative tissue samples, and facilitating access to molecular testing and targeted therapies are critical to enable timely treatment and improve outcomes in ATC.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) es una neoplasia tiroidea infrecuente y de extrema agresividad, caracterizada por la pérdida de diferenciación de las células tiroideas. Al momento del diagnóstico, aproximadamente el 50% de los pacientes presenta enfermedad metastásica a distancia, y la marcada invasión local suele impedir la posibilidad de una resección quirúrgica completa⁽¹⁾. Históricamente, en pacientes con enfermedad irreseccable o metastásica, el tratamiento multimodal basado en la combinación de quimioterapia citotóxica (QT) y radioterapia externa (RTE) demostró resultados limitados, con una supervivencia global (SG) a los 12 meses inferior al 20%⁽²⁾. En los últimos años, los avances en la comprensión de las vías oncogénicas implicadas en el CAT han permitido modificar sustancialmente el abordaje terapéutico. En particular, la identificación de la mutación *BRAF V600E* como oncogén driver en aproximadamente el 40–60% de los casos ha dado lugar a nuevas estrategias de tratamiento. El empleo de inhibidores dirigidos de *BRAF/MEK* (dabrafenib/trametinib [DT]) ha demostrado una mejora significativa en la supervivencia, especialmente cuando se utilizan en un contexto neoadyuvante o en combinación con inmunoterapia, con supervivencias reportadas que oscilan entre 17 y 63 meses^(3,4). Este enfoque constituye un verdadero cambio de paradigma en el manejo del CAT en este subgrupo de pacientes. Si bien la reducción del tiempo hasta el inicio de terapias dirigidas impactó favorablemente en el pronóstico del CAT en centros especializados, su manejo en la Argentina continúa representando un desafío, en gran parte debido a demoras diagnósticas, limitaciones en el acceso a tratamientos y la falta de opciones terapéuticas efectivas para los tumores *BRAF* negativos. En este contexto, el objetivo del presente estudio fue identificar y analizar las dificultades encontradas en los procesos diagnósticos y terapéuticos en la práctica clínica real.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo y multicéntrico en 11 centros de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, que incluyó a 42 pacientes con diagnóstico de CAT entre enero de 2019 y julio de 2025. Como criterio de inclusión, se requirió diagnóstico confirmado de CAT. Los datos se obtuvieron a partir de historias clínicas, y el estudio fue aprobado por los comités de ética de las instituciones participantes.

Métodos diagnósticos y demora diagnóstica

Se registraron los métodos diagnósticos utilizados para el CAT, incluyendo la punción aspiración con aguja fina (PAAF), la biopsia con aguja gruesa (BAG), biopsia quirúrgica y el diagnóstico incidental en la pieza de tiroidectomía. La demora diagnóstica se definió como el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la confirmación histopatológica definitiva. Se consignaron fechas clave, incluyendo el comienzo de la sintomatología y el diagnóstico histológico, con el objetivo de evaluar posibles retrasos en el proceso

diagnóstico.

Estudio de la mutación *BRAF*

Se evaluó la frecuencia de solicitud del estudio de la mutación *BRAF* y la tasa de positividad. Asimismo, se consignó el ámbito en el que se realizó el análisis, ya fuera en la institución de origen, mediante derivación de la muestra a un laboratorio externo o a través de testeo patrocinado por la industria farmacéutica. En los pacientes en los que no se realizó el estudio molecular, se analizaron las causas subyacentes, incluyendo limitaciones de acceso relacionadas con la cobertura de salud, falta de recursos institucionales, barreras logísticas para la derivación de muestras o la no elegibilidad para terapias dirigidas debido al mal estado general del paciente. Además, se registró el tiempo requerido para la obtención de los resultados del estudio de *BRAF*, con el fin de evaluar la accesibilidad y las demoras potenciales en el diagnóstico molecular que pudieran impactar en el inicio oportuno de terapias dirigidas.

Acceso terapéutico y demora en el tratamiento con DT

Se registraron los tratamientos recibidos, incluyendo cirugía, radioterapia externa (RTE), quimioterapia citotóxica (QT), terapia dirigida con DT y cuidados paliativos. Se evaluó el acceso al tratamiento con DT, con especial énfasis en las dificultades encontradas durante el proceso. La demora terapéutica se definió como el tiempo transcurrido entre el diagnóstico definitivo y el inicio del tratamiento con DT. Entre los pacientes portadores de la mutación *BRAF V600E*, se identificaron y analizaron dos grupos, según hubieran o no recibido tratamiento con DT, con el objetivo de evaluar los resultados en términos de supervivencia. Se consignaron además los tipos de tratamientos administrados y las barreras que condicionaron el inicio terapéutico.

Evaluación de la respuesta al tratamiento y supervivencia global

La respuesta al tratamiento con DT se evaluó a partir de la mejor respuesta objetiva (RO) y de la mediana de supervivencia global (mSG), utilizando la información disponible en las historias clínicas. La respuesta al tratamiento con DT se analizó según los criterios RECIST 1.1, clasificándose como respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión de la enfermedad. En los pacientes sometidos a cirugía, se definió resección R0/R1 como resección completa o con márgenes microscópicos comprometidos, respectivamente, mientras que la resección R2 correspondió a una resección macroscópicamente incompleta. La mSG se midió desde el inicio del tratamiento hasta la última consulta registrada o el fallecimiento. En los pacientes con hallazgo incidental, se consideró como punto inicial la fecha de la tiroidectomía, por corresponder tanto al momento del diagnóstico como al tratamiento inicial.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características clínicas,

así como de los tiempos diagnósticos y terapéuticos. Las variables se describieron mediante estadísticas descriptivas, incluyendo frecuencias, medias y desvíos estándar. Las comparaciones entre variables clínico patológicas se realizaron mediante la prueba de chi cuadrado o test exacto de Fisher para variables categóricas, y test t de Student o prueba de Mann–Whitney para variables continuas, según correspondiera. La mSG se analizó mediante curvas de Kaplan–Meier, test de log-rank y modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software STATA (versión 18).

Resultados

Pacientes

De los 42 pacientes incluidos, el 55% (n=23) eran de sexo masculino, con una edad mediana de 65 años (rango: 64–85 años). El 93% de los pacientes (n=39) se encontraba clasificado como estadio IVB o IVC, lo que refleja enfermedad localmente avanzada o metastásica al inicio. La mayoría de los pacientes presentaba tumores considerados irreseccables al momento del diagnóstico, fundamentalmente debido a una elevada carga tumoral, invasión local o la presencia de metástasis a distancia. Las características basales de la población estudiada se presentan en la Tabla I.

Métodos diagnósticos iniciales y demora diagnóstica

La PAAF fue el método diagnóstico inicial utilizado con mayor frecuencia, realizándose en 30 pacientes (71%). La BAG y la biopsia quirúrgica se emplearon en 2 pacientes cada una (5%), mientras que en 8 pacientes (19%) el diagnóstico fue incidental, posterior a una tiroidectomía total.

La confirmación del CAT varió según la metodología diagnóstica empleada. Cuando se utilizó PAAF, el diagnóstico de CAT se confirmó únicamente en el 30% de los casos (n=9/30). En contraste, la BAG y la biopsia quirúrgica permitieron un diagnóstico definitivo en el 50% de los casos (n=1/2 para cada método). Al excluir a los pacientes con diagnóstico incidental, solo el 32% (n=11/34) obtuvo un diagnóstico definitivo de CAT. En el resto de los casos fue necesario recurrir a procedimientos diagnósticos adicionales para confirmar el diagnóstico, principalmente BAG en el 87% de los casos (n=20/23) y biopsia quirúrgica en el 13% (n=3/23). La mediana de la demora diagnóstica fue de 3,17 meses (RIC: 2–5,5 meses).

La Figura 1 muestra la relación entre el método diagnóstico inicial, la confirmación diagnóstica y los procedimientos adicionales requeridos.

Estudio de la mutación *BRAFV600E*

El estudio de la mutación *BRAF V600E* se realizó en el 67% de los pacientes (n=28/42), con una tasa de positividad del 57% (n=16/28). El análisis se llevó a cabo en la institución en 13 de los 28 casos (46%), mediante derivación de la muestra a un

laboratorio externo en 10 casos (36%) y a través de testeo patrocinado por la industria en 5 casos (18%).

En el 33% restante de los pacientes (n=14/42), no se realizó el estudio de *BRAF*. Entre ellos, el 71% (n=10/14) presentó limitaciones de acceso, incluyendo seis casos vinculados a cobertura de salud insuficiente o falta de autorización y dos casos asociados a la ausencia de recursos institucionales o a barreras logísticas para la derivación de la muestra. El 29% restante (n=4/14) fue considerado no elegible para terapias dirigidas debido al mal estado funcional.

La mediana del tiempo hasta la obtención de los resultados del estudio de la mutación *BRAF V600E* fue de 7,5 días (RIC: 4–29).

Tratamientos administrados y demoras terapéuticas

Once pacientes (26%) recibieron exclusivamente cuidados paliativos. La secuencia terapéutica de los 31 pacientes restantes se detalla en la Tabla II y la Figura 2.

Entre los 16 pacientes portadores de la mutación *BRAF V600E*, solo el 44% (n=7/16) recibió tratamiento con DT. La mediana de la demora desde el diagnóstico hasta el inicio de DT fue de 39 días (RIC: 22–70), con una media de 74 días (DE ± 93).

Entre el 56% restante de los pacientes elegibles (n=9/16) que no recibieron DT, se identificaron distintos escenarios: en cuatro casos (44%), el tratamiento no llegó a ser solicitado; en otros cuatro (44%), si bien fue solicitado, no pudo iniciarse debido a la falta de aprobación o a demoras significativas en el proceso y, en un caso (12%), el paciente falleció antes de iniciar el tratamiento a pesar de contar con aprobación formal. En este último, la medicación ya había sido entregada en el domicilio, pero el rápido deterioro clínico impidió su administración.

En relación con el tratamiento quirúrgico, el 43% de los pacientes (n=18/42) fue intervenido quirúrgicamente, sin embargo, solo un paciente recibió DT como tratamiento neoadyuvante.

La Figura 3 ilustra la dispersión de las demoras diagnósticas y terapéuticas observadas.

Resultados oncológicos

Al momento de la última evaluación, 35 pacientes (83%) habían fallecido. La causa inmediata de muerte se relacionó con complicaciones locales del CAT en 28 pacientes (80%), seguida de neumonía en 3 casos (10%), hemorragia en 2 (5%) y causa no determinada en 2 pacientes (5%).

La mSG de la cohorte fue de 3,23 meses (RIC: 1,4–11,5), aumentando a 6,86 meses en los pacientes diagnosticados dentro de los 30 días desde el inicio de los síntomas ($p=0,25$). Los pacientes sin síntomas locales sugestivos de CAT y con diagnóstico incidental en la pieza quirúrgica (n=8) presentaron una mSG de 16 meses (RIC: 4–23), en comparación con 3 meses (RIC: 1,2–9,5) en aquellos diagnosticados a partir de la sospecha clínica de CAT mediante uno o más métodos diagnósticos (n=34) ($p=0,003$). Figura 4A.

Entre los pacientes que recibieron tratamiento con DT, las respuestas objetivas observadas fueron: respuesta completa en

el 14% (n=1/7), respuesta parcial en el 43% (n=3/7) y enfermedad estable en el 43% (n=3/7). En términos de supervivencia global, el grupo tratado con DT presentó una mSG de 8,6 meses (RIC: 5,5–20), frente a 3,61 meses (RIC: 2,49–10) en el grupo que no recibió DT (p=0,037). Figura 4B.

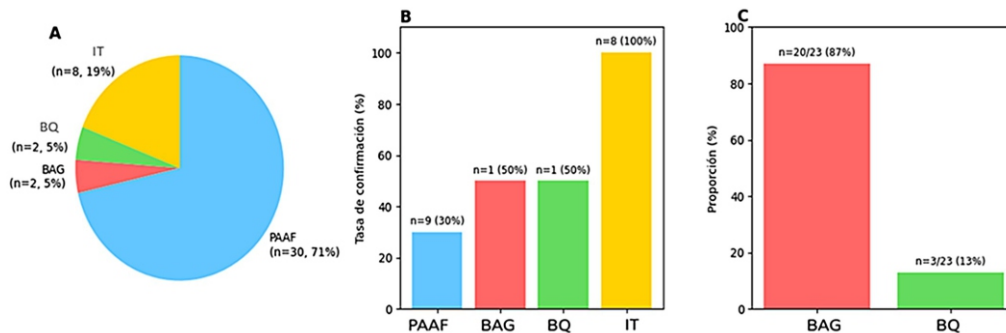
Dieciocho de los 42 pacientes (43%) recibieron tratamiento quirúrgico. De ellos, 12 presentaban tumores considerados resecables al momento de la evaluación inicial, mientras que otros 6 fueron intervenidos aún con probabilidad de resección incompleta. En este último grupo, 2 pacientes fueron sometidos a biopsias quirúrgicas extensas y 4 presentaron un diagnóstico incidental de CAT en la pieza quirúrgica, luego de un

diagnóstico citológico previo de carcinoma diferenciado.

La mSG en el grupo tratado quirúrgicamente fue de 11 meses (RIC: 2,78–23), en comparación con 2 meses (RIC: 1,01–4,8) en el grupo no quirúrgico (p=0,00085). Figura 4C.

Dentro del grupo quirúrgico, el 55% de los pacientes (n=10/18) alcanzó una resección R0/R1, mientras que el 45% restante (n=8/18) recibió una resección R2. Los pacientes con resecciones R0/R1 presentaron una mSG de 22,5 meses (RIC: 9,05–42), mientras que aquellos con resecciones R2 mostraron una mSG significativamente menor, de 2,33 meses (RIC: 1,2–11) (p=0,00089). Figura 4D.

Figura 1. Abordaje diagnóstico inicial y confirmación del carcinoma anaplásico de tiroides.



(A) Métodos diagnósticos iniciales utilizados en pacientes con CAT: PAAF (punción aspirativa con aguja fina), BAG (biopsia con aguja gruesa), BQ (biopsia quirúrgica), IT (hallazgo incidental en pieza de tiroidectomía).
 (B) Tasa de confirmación diagnóstica de CAT según el método diagnóstico inicial.
 (C) Procedimientos diagnósticos adicionales realizados tras un abordaje inicial no diagnóstico, excluyendo los casos con diagnóstico incidental.

Figura 2. Heterogeneidad de los abordajes terapéuticos en pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) (n = 31; se excluyeron los casos tratados exclusivamente con cuidados paliativos).

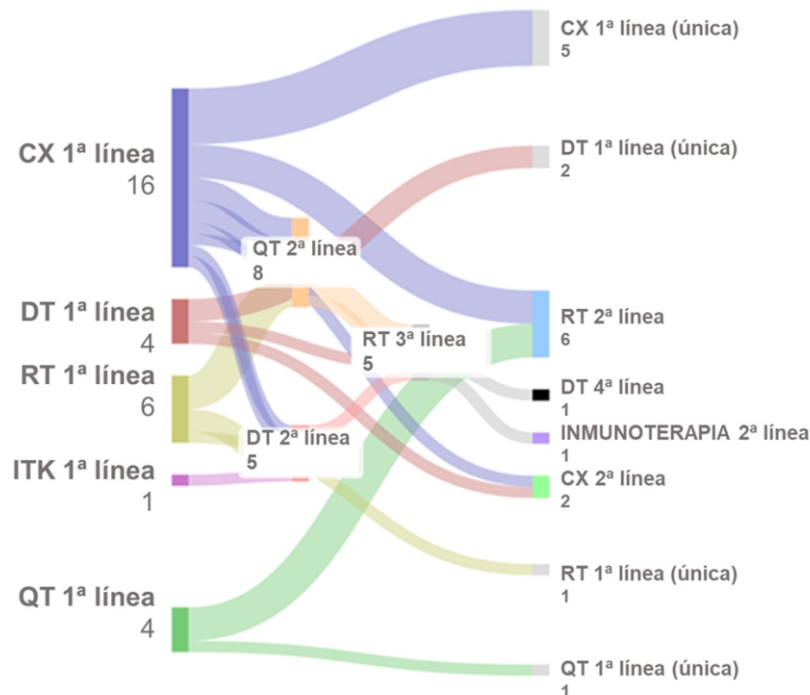


Figura 3. Distribución de las demoras desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico (demora diagnóstica) y desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento (demora terapéutica)

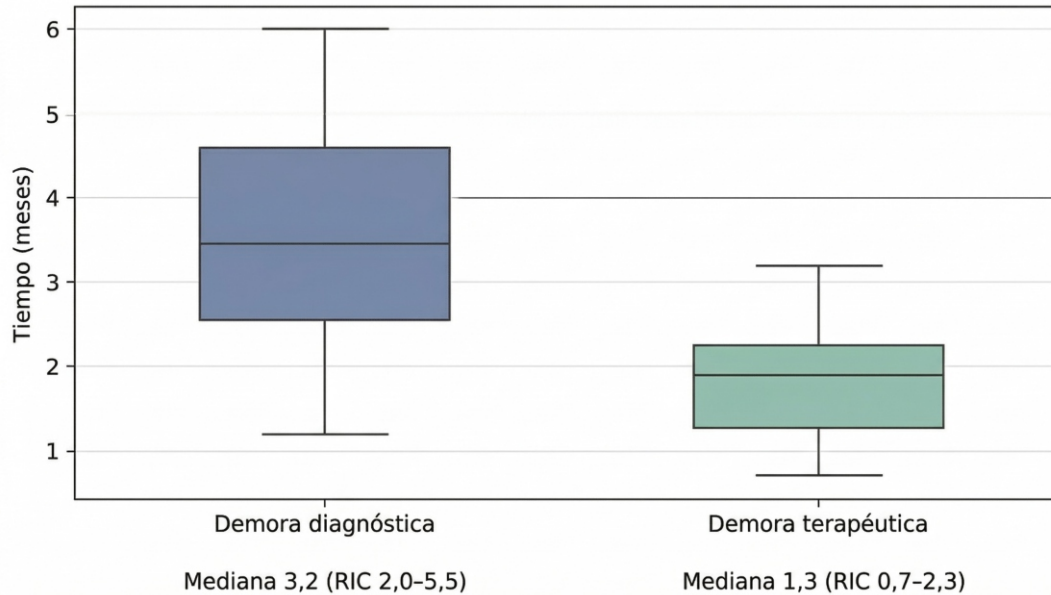
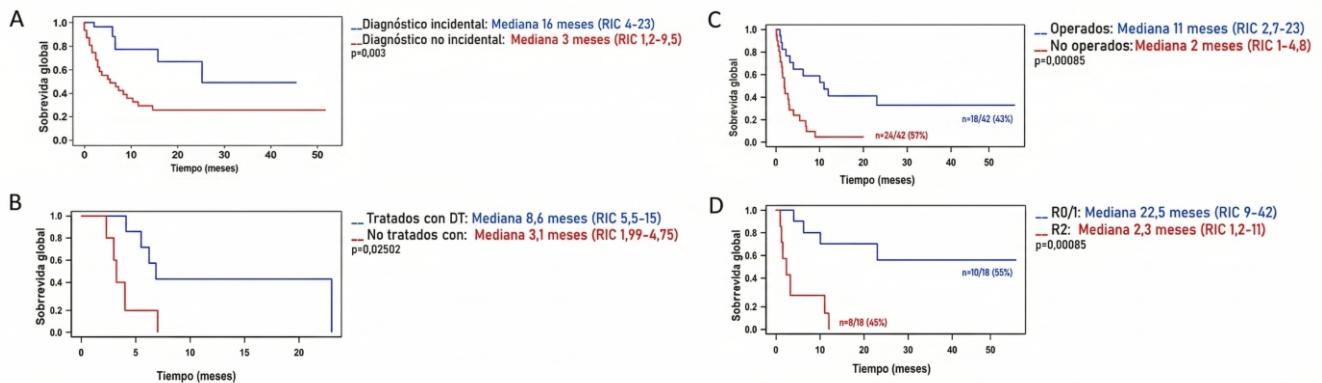


Tabla I. Características basales de los 42 pacientes incluidos con carcinoma anaplásico de tiroides

Característica	Pacientes con CAT (n = 42)
Género (n, %)	
Femenino	19 (45%)
Masculino	23 (55%)
Edad (años)	
Mediana (rango)	65 (46-85)
Media \pm DE	64,3 \pm 10,4
Estadio (n, %)	
IVA	3 (7%)
IVB	23 (55%)
IVC	16 (38%)
Resecabilidad (n, %)	
Sí	12 (28%)
No	30 (72%)
Mutación BRAF V600E (n, %)	n=28/42 (67%)
Mutado	16/28 (57%)
No mutado	12/28 (43%)

Figura 4. Sobrevida global según características diagnósticas y terapéuticas en el carcinoma anaplásico de tiroides

A) mSG según diagnóstico incidental vs. sintomático B) mSG según exposición a terapia dirigida en tumores BRAF V600E* C) mSG según manejo quirúrgico D) mSG según estado de resección (R0/R1 vs. R2)

*La curva de Kaplan-Meier muestra la supervivencia global en pacientes portadores de la mutación BRAF V600E, comparando aquellos que recibieron DT (n = 7) con quienes recibieron otros tratamientos o cuidados paliativos (n = 9). Entre los pacientes tratados con DT, las estrategias terapéuticas incluyeron cirugía sola (n = 1), cirugía más radioterapia (n = 2) y DT en monoterapia (n = 4). En contraste, los pacientes que no recibieron DT fueron tratados con cirugía sola (n = 1), cirugía combinada con quimioterapia y radioterapia (n = 2), cirugía más radioterapia (n = 2), quimioterapia más radioterapia (n = 1) o recibieron exclusivamente cuidados paliativos (n = 3). La supervivencia global mediana fue significativamente mayor en el grupo tratado con DT (log-rank $p = 0,037$).

DISCUSIÓN

Entre las neoplasias endocrinas, el CAT se caracteriza por su marcada agresividad biológica. A pesar de su baja incidencia, concentra la mayor parte de la mortalidad asociada al cáncer de tiroides, incluso en la era de las terapias dirigidas⁽⁵⁾. Si bien los avances terapéuticos recientes modificaron el manejo de subgrupos seleccionados, particularmente de aquellos con alteraciones moleculares accionables, el pronóstico global continúa condicionado por la rápida progresión tumoral y por la posibilidad de establecer un diagnóstico temprano y certero que permita una intervención oportuna. En este contexto, la biología del CAT impone la necesidad de un abordaje diagnóstico y terapéutico ágil y coordinado dado que, incluso demoras breves, pueden impactar negativamente en la supervivencia⁽⁶⁾.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio latinoamericano que describe de manera sistemática las dificultades de la práctica clínica real a lo largo del proceso asistencial del CAT. En nuestra cohorte, el tiempo mediano desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación histológica superó los tres meses, un intervalo durante el cual la enfermedad suele progresar desde un estadio potencialmente resecable hacia una situación definitivamente paliativa. Aunque la diferencia no alcanzó significación estadística, los pacientes diagnosticados durante el primer mes mostraron una mediana de supervivencia global superior al doble en comparación con aquellos con demoras mayores. Asimismo, los pacientes con diagnóstico incidental de CAT, en quienes la enfermedad fue identificada en ausencia de sospecha clínica basada en síntomas, mostraron una mediana de supervivencia global cinco veces mayor en comparación con los pacientes sintomáticos expuestos a retrasos diagnósticos.

Este patrón resulta consistente con observaciones provenientes de cohortes internacionales de práctica real. En el estudio multicéntrico francés EndoCAN/TUTHYREF, la demora diagnóstica mediana fue de 56 días y solo el 28% de los pacientes fue diagnosticado dentro del primer mes; además, el 18,3% recibió tratamiento exclusivamente paliativo, mientras que los pacientes diagnosticados en estadio IVA presentaron una supervivencia significativamente mayor⁽⁷⁾. Resultados concordantes se han comunicado en contextos donde se optimizaron los circuitos diagnósticos. En Dinamarca, la implementación de un programa de vía rápida para cánceres de cabeza y cuello se asoció con una mejora sustancial de la supervivencia al año (44,8% vs. 13,6%)⁽⁸⁾. De manera similar, en el MD Anderson Cancer Center, un protocolo de acceso rápido redujo el tiempo desde la derivación hasta la decisión terapéutica de 8,7 a 0,5 días, con un incremento concomitante de la supervivencia a 12 meses del 35% al 59%⁽⁹⁾. En conjunto, estos hallazgos refuerzan la noción de que la reducción de los intervalos diagnósticos y terapéuticos desempeña un rol crítico en la mejora de los resultados en pacientes con CAT.

Un factor central que contribuye a la ineficiencia diagnóstica es la marcada dependencia de la PAAF como abordaje inicial. Si bien la PAAF continúa siendo el método estándar para la evaluación de nódulos tiroideos, su rendimiento diagnóstico en el CAT es limitado, con sensibilidades reportadas en el orden del 50–60%^(10,11). Estas limitaciones, frecuentemente relacionadas con necrosis tumoral y baja celularidad, se traducen en citologías no diagnósticas o indeterminadas y retrasan la confirmación histopatológica definitiva. En contraste, la BAG ha demostrado un desempeño diagnóstico superior, con sensibilidades cercanas al 90% y una especificidad del 100%⁽¹²⁻¹⁴⁾. La BAG permite preservar la

arquitectura tisular y facilita la caracterización molecular, un aspecto clave para la indicación de terapias dirigidas⁽¹⁰⁾. No obstante, hasta un 10% de los casos pueden permanecer no diagnósticos aun con este abordaje, situación en la que se recomienda la biopsia quirúrgica⁽¹¹⁾. En nuestra cohorte, el predominio del uso de la PAAF se asoció con una elevada frecuencia de resultados inconclusos y con demoras diagnósticas, acortando aún más la ya limitada ventana de oportunidad para una intervención eficaz en el CAT.

En este contexto, la resección quirúrgica continúa siendo un componente central del tratamiento multimodal en pacientes cuidadosamente seleccionados. Tal como ha sido reportado previamente, la resección completa seguida de terapia adyuvante ofrece la mejor oportunidad de sobrevida en casos de CAT sin invasión del tracto aerodigestivo. En un análisis retrospectivo de 547 pacientes realizado por el ATC Collaborative Research Consortium of Japan, aquellos sometidos a cirugía radical presentaron una sobrevida causa-específica significativamente superior en comparación con quienes no recibieron cirugía o solo procedimientos paliativos (HR 0,35; IC 95%: 0,28–0,43)⁽¹⁵⁾. Nuestros hallazgos son consistentes con esta evidencia y refuerzan la importancia de la identificación precoz de enfermedad potencialmente resecable y de una evaluación quirúrgica oportuna. Sin embargo, dado que la mayoría de los pacientes se presenta con enfermedad localmente avanzada o metastásica, el acceso rápido a terapias sistémicas resulta crucial cuando la cirugía con intención curativa ya no es factible.

En este escenario, la efectividad de los abordajes sistémicos se encuentra estrechamente condicionada por la factibilidad y la oportunidad de la caracterización molecular. En nuestra cohorte, si bien el estudio de BRAF fue solicitado en la mayoría de los casos, se registraron demoras significativas asociadas a limitaciones logísticas, ausencia de plataformas de testeo disponibles o deterioro clínico acelerado previo a la obtención de los resultados. Dificultades similares han sido reportadas de manera consistente en estudios de práctica real, incluso en países de altos ingresos. En Canadá, una proporción sustancial de pacientes permanece sin testeo molecular debido a desigualdades en la infraestructura y limitaciones regionales⁽¹⁶⁾. En España y Portugal, si bien se identificaron mutaciones de BRAF en el 25% de 214 pacientes con CAT, solo el 10,4% recibió terapias dirigidas, emergiendo tanto el acceso a NGS como el estado de BRAF, como factores pronósticos significativos⁽⁷⁾. De manera concordante, la cohorte multicéntrica francesa TUTHYREF mostró una mejora en la sobrevida global en pacientes tratados con terapias dirigidas o inmunoterapia, hallazgos posteriormente confirmados en una cohorte independiente de los Estados Unidos^(6,17).

Esta brecha entre el testeo molecular y el inicio del tratamiento añade una capa adicional de complejidad al manejo del CAT. A pesar de los beneficios conocidos de la terapia dirigida, nuestra cohorte, en línea con reportes de práctica real provenientes de sistemas públicos de salud bien estructurados, enfrentó dificultades sustanciales para el acceso oportuno a la

medicación⁽¹⁸⁾. En la experiencia multicéntrica del Reino Unido dentro del National Health Service, las demoras en el inicio del tratamiento se asociaron a procedimientos de acceso compasivo, procesos de aprobación, requerimientos administrativos y al rápido deterioro clínico característico de la enfermedad⁽¹⁸⁾.

De manera similar, en nuestra cohorte, el tiempo mediano desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue cercano a los 40 días, un intervalo difícilmente compatible con el curso agresivo del CAT. En varios casos, aun con aprobación regulatoria y disponibilidad del fármaco, las demoras administrativas y el deterioro clínico impidieron el inicio del tratamiento. Estos hallazgos ponen de manifiesto un aspecto central: la disponibilidad del fármaco, por sí sola, no garantiza un acceso terapéutico efectivo.

En el CAT, la ventana terapéutica es excepcionalmente estrecha y la ausencia o falla de un eslabón crítico en el proceso asistencial puede conducir a una pérdida irreversible de oportunidad terapéutica. Las demoras en cualquier etapa —desde el reconocimiento clínico y el diagnóstico hasta el testeo molecular y el inicio del tratamiento— pueden tornar a los pacientes inelegibles para terapias potencialmente efectivas, aun cuando estas se encuentren disponibles. En este contexto, la oportunidad diagnóstica, la toma rápida de decisiones y la atención coordinada resultan tan determinantes como el acceso al tratamiento en sí mismo.

El desarrollo de redes regionales o nacionales específicas para el CAT podría desempeñar un rol clave para enfrentar estos desafíos, facilitando el reconocimiento precoz, el soporte experto en tiempo real y un abordaje multidisciplinario estructurado. En este sentido, modelos organizativos implementados en otras patologías agudas de alta complejidad, como los equipos multidisciplinarios de respuesta a la embolia pulmonar (PERT), han demostrado que la coordinación temprana entre especialidades, la toma de decisiones acelerada y el acceso centralizado a expertos pueden optimizar los procesos asistenciales y mejorar los resultados clínicos⁽¹⁹⁾. Si bien este enfoque no ha sido diseñado para el CAT, sus principios organizativos resultan conceptualmente aplicables a una enfermedad caracterizada por una ventana terapéutica extremadamente estrecha. El fortalecimiento de esquemas coordinados de atención constituye, por lo tanto, un paso necesario para mejorar la calidad de la atención y modificar el pronóstico del CAT.

Este estudio presenta limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo, el tamaño muestral relativamente reducido y la heterogeneidad en las estrategias diagnósticas y terapéuticas entre los distintos centros. El inicio de los síntomas fue reportado por los pacientes y puede estar sujeto a sesgo de recuerdo. Asimismo, el acceso al testeo molecular y a terapias dirigidas no fue estandarizado y evolucionó a lo largo del período de estudio. No obstante, estas características reflejan la práctica clínica real y ponen en evidencia la complejidad del manejo del CAT en escenarios asistenciales habituales.

CONCLUSIONES

El CAT continúa siendo una neoplasia de marcada agresividad, con resultados clínicos estrechamente condicionados por la precocidad del diagnóstico y la oportunidad de la intervención terapéutica. Nuestros hallazgos refuerzan la necesidad de optimizar los circuitos diagnósticos, evitando la dependencia exclusiva de la PAAF como estrategia inicial ante la sospecha de CAT, así como garantizar un acceso oportuno al testeo molecular, a las terapias dirigidas y a la evaluación quirúrgica temprana en pacientes con enfermedad potencialmente resecable. En este marco, la implementación de protocolos coordinados, el trabajo multidisciplinario y la optimización de los circuitos asistenciales resultan claves para reducir demoras y mejorar los resultados en pacientes con CAT.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los miembros del Departamento de tiroides de SAEM: Alcaraz Graciela, Bieski Laila, Brenta Gabriela, Cabezón Carmen, Cantó Alan Christian, Castro Jozami Lorena, Cavallo Andrea, Delfino Laura, Deutsch Susana, Di Fermo Fernando, Fassi Juliana, Faure Eduardo, Figari Marcelo, Frascaroli Genoveva, Gauna Alicia, Gonzalez Bujan Gimena, Guerra Jorgelina, Ilera Verónica, Jerkovich Fernando, Lowenstein Alicia, Martinez María Paz, Morosan Alo Yanina, Oneto Adriana, Orlandi Ana María, Paredes María Sol, Parisi Carina, Puscar Ana, Reyes Adriana, Rosembliht Cinthia, Russo Picasso Fabiana, Saban Melina, Sala Mónica, Schiró Laura, Silva Croome María del Carmen, Sklate Rosana, Storani María Elena, Vazquez Adriana, Zund Santiago, Zunino Anabela

BIBLIOGRAFÍA

1. **Guo H, Zhang J, Jia Y, Liu Z, Qi Y, Sun C, et al.** Trends in incidence, mortality, and conditional survival of anaplastic thyroid cancer over the last two decades in the USA. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025; 16:1585679.
2. **Zhao X, Wang JR, Dadu R, Busaidy NL, Xu L, Learned KO, et al.** Surgery after BRAF-directed therapy is associated with improved survival in BRAFV600E mutant anaplastic thyroid cancer: A single-center retrospective cohort study. *Thyroid*. 2023; 33:484-491.
3. **Hamidi S, Iyer PC, Dadu R, Gule-Monroe MK, Maniakas A, Zafereo ME, et al.** Checkpoint inhibition in addition to dabrafenib/trametinib for BRAFV600E-mutated anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2024; 34:336-346.
4. **Titanji BN, Earley M, Kebebew E.** Trends in mortality for anaplastic thyroid cancer: Have we made progress? *J Surg Res*. 2024; 302:476-483.
5. **Smallridge RC, Copland JA.** Anaplastic thyroid carcinoma: Pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol*. 2010; 22:486-497.
6. **Jannin A, Giudici F, de la Fouchardière C, Al Ghuzlan A, Wassermann J, Chougnat CN, et al.** Factors associated with survival in anaplastic thyroid carcinoma: A multicenter study from the ENDOCAN-TUTHYREF Network. *Thyroid*. 2023; 33:1190-1200.
7. **Hvilsom GB, Londero SC, Hahn CH, Schytte S, Pedersen HB, Christiansen P, et al.** Anaplastic thyroid carcinoma in Denmark 1996–2012: A national prospective study of 219 patients. *Cancer Epidemiol*. 2018; 53:65-71.
8. **Cabanillas ME, Williams MD, Gunn GB, Weitzman SP, Burke L, Busaidy NL, et al.** Facilitating anaplastic thyroid cancer specialized treatment: A model for improving access to multidisciplinary care for patients with anaplastic thyroid cancer. *Head Neck*. 2017; 39:1291-1295.
9. **Matrone A, De Napoli L, Torregrossa L, Aghababyan A, Papini P, Ambrosini CE, et al.** Core needle biopsy can early and precisely identify large thyroid masses. *Front Oncol*. 2022; 12:854755.
10. **Vander Poorten V, Goedseels N, Triantafyllou A, Sanabria A, Clement PM, Cohen O, et al.** Effectiveness of core needle biopsy in the diagnosis of thyroid lymphoma and anaplastic thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:971249.
11. **Ha EJ, Baek JH, Lee JH, Kim JK, Song DE, Kim WB, et al.** Core needle biopsy could reduce diagnostic surgery in patients with anaplastic thyroid cancer or thyroid lymphoma. *Eur Radiol*. 2016; 26:1031-1036.
12. **Bailey GE, Azadi J, Russell JO, Cochand-Priollet B, Maleki Z.** Ultrasound-guided thyroid fine-needle aspiration and concurrent core needle biopsy: A comparative study with practical clinical scenarios. *Am J Clin Pathol*. 2025; 164:500-512.
13. **Bakuła-Zalewska EB, Kwapisz MI, Góralski P, Długosińska J, Galczyński J, Dedecjus M.** Core needle

- biopsy: An efficacious adjunct to cytological diagnosis in thyroid tumours suspected of anaplastic carcinoma – Single-centre experience. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2024; 28:167-171.
14. **Sugitani I, Onoda N, Ito K, Suzuki S.** Management of anaplastic thyroid carcinoma: The fruits from the ATC Research Consortium of Japan. *J Nippon Med Sch*. 2018; 85:18-27.
 15. **Gupta MK, Misariu AM, Saydy N, Nichols AC, Laxague F, Eskander A, et al.** A multicentre retrospective study of anaplastic thyroid cancer in the era of targeted therapy in a public health care system: Canada's experience. *Thyroid*. 2023; 33:1374-1377.
 16. **Hernando J, Nunes T, Rodellar JM, Garcia-Alvarez A, Fernandez A, Iglesias Alvarez G, et al.** Impact of targeted therapies and immunotherapy on outcomes in patients with anaplastic thyroid carcinoma: International data from the Spanish GETNE registry. *J Clin Oncol*. 2025; 43(Suppl):e18154.
 17. **Luong A, Poei D, Chow L, Li M, Nie Q, Angell T, et al.** Impact of modern systemic therapies on survival in patients with anaplastic thyroid cancer: A single-center retrospective cohort review. *Drugs Real World Outcomes*. 2025; 12:295-300.
 18. **Lorimer C, Cheng L, Chandler R, Garcez K, Gill V, Graham K, et al.** Dabrafenib and trametinib therapy for advanced anaplastic thyroid cancer: Real-world outcomes from UK centres. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2023; 35:e60-e66.
 19. **Dudzinski DM, Horowitz JM.** Puesta en marcha, organización y rendimiento de un equipo multidisciplinario de respuesta a la embolia pulmonar para el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2017; 70:9-13.
-

Protección **cardiorrenal** en el control de la **DBT2**¹⁻²

1

1 comprimido
por día

24^h

A cualquier
hora del día



Con y sin
alimentos



Presentación

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Diabetes mellitus tipo 2:

DPG está indicado para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes tipo 2, como complemento de la dieta y el ejercicio.

· En Monoterapia cuando la metformina se considera inadecuada debido a la intolerancia.

· Además de otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Insuficiencia cardíaca:

DPG está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con reducción de la fracción de eyección.

Enfermedad renal crónica:

DPG está indicado en adultos para el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

Para acceder a la información del producto escanee el código QR.

Material para uso exclusivo del profesional de la salud. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o al público en general. Para mayor información por favor contactar a Celnova Pharma: argentina@celnova.com

1. Heerspink, H. J., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., ... & Wheeler, D. C. (2020). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 383(15), 1436-1446.

2. McMurray, J. J., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Kober, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., ... & Langkilde, A. M. (2019). Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, 381(21), 1995-2008.



CELNOVA
PHARMA

Celnova Argentina S.A.

San Vladimiro 3056, piso 2, San Isidro.

Buenos Aires, Argentina

www.celnova.com

Trabajo Original



MATHEMATICAL MODELING TO ESTIMATE THE ROLE OF NUTRIENT-STIMULATED HORMONES (NUSH) IN MODULATING BODY WEIGHT

Jesuino de Oliveira Andrade L^{1*}; Correia Matos de Oliveira L²; Vinhaes Bittencourt AM³; Correia Matos de Oliveira G.⁴; Menezes Leahy Neto J.⁵; Mattos Salles OJ⁶; Matos de Oliveira L.¹

¹ Department of Health of the State University of Santa Cruz – Ilhéus, Bahia, Brazil.

² SENAI CIMATEC University Center – Salvador, Bahia, Brazil.

³ Faculty of Medicine of the Federal University of Bahia – Salvador, Bahia, Brazil.

⁴ José Silveira Foundation, Salvador, Bahia, Brazil.

⁵ Unifacs – Salvador, Bahia, Brazil.

⁶ Bahiana School of Medicine and Public Health – Salvador, Bahia, Brazil.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 28/09/2025

Revisión: 03/12/2026

Aceptado: 14/02/2026

Palabras clave:

Obesidad,

Hormonas estimuladas por nutrientes,

Modelado matemático

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo es explorar la relación entre las NUSH y el peso corporal mediante modelado matemático. Se recopilieron datos sobre el índice de masa corporal (IMC) elevado provenientes de meta-análisis disponibles en la base de datos PubMed, utilizando terapias basadas en incretinas. Se desarrolló un modelo matemático mediante software para integrar las interacciones entre los niveles de NUSH y las variaciones en el IMC. El modelo capturó la dinámica compleja de las NUSH y los «loops» de retroalimentación involucrados en la regulación hormonal relacionada con la obesidad, empleando ecuaciones diferenciales y técnicas estadísticas. La estimación de parámetros se realizó a partir de los resultados de los meta-análisis para minimizar la discrepancia entre las predicciones del modelo y los datos observados. Este estudio incluyó 15 meta-análisis sobre liraglutida, semaglutida y tirzepatida para el tratamiento de la obesidad. Se desarrolló un modelo matemático para comprender la dinámica de las NUSH en relación con la obesidad. El modelo dedujo la fórmula: $NUSH(t) = N_0 * (1 - e^{-(kt)}) + I * [1 - e^{-(\beta t)}] / \beta$, que considera los niveles de NUSH a lo largo del tiempo, niveles iniciales, tasa de decaimiento, impacto de la ingesta de nutrientes en la secreción hormonal y la tasa a la cual el efecto de la ingesta de nutrientes alcanza su máximo. La evaluación de la asociación entre las NUSH y el aumento del peso corporal mediante modelado matemático puede proveer insights sobre las complejas interacciones entre estímulos nutricionales, respuestas hormonales y desarrollo de la obesidad.

ABSTRACT

Keywords:

Obesity,
Nutrient-stimulated hormone,
Mathematical modeling

This study aims to explore the relationship between NUSH and body weight using mathematical modelling. Data on elevated body mass index (BMI) were collected from meta-analysis studies available on PubMed, focusing on incretin-based therapies. A mathematical model was developed using software to integrate the interactions between NUSH levels and changes in BMI. The model captured the complex dynamics and feedback loops involved in obesity-related hormonal regulation, employing differential equations and statistical techniques. Parameter estimation was performed using meta-analysis results to minimize the discrepancy between model predictions and observed data. This study included 15 meta-analysis studies on liraglutide, semaglutide, and tirzepatide for the treatment of obesity. A mathematical model was developed to understand NUSH dynamics in relation to obesity. The model derived the formula: $NUSH(t) = N_0 * (1 - e^{-(kt)}) + I * [1 - e^{-(\beta t)}] / \beta$. This formula considers NUSH levels over time, initial levels, decay rate, the impact of nutrient intake on hormone secretion, and the rate at which the effect of nutrient intake reaches its maximum. Evaluating the association between NUSH and increased body weight through mathematical modelling can provide valuable insights into the complex interactions between nutrient stimuli, hormonal responses, and obesity development.

INTRODUCTION

Obesity is a complex metabolic disorder characterized by excessive adipose tissue accumulation, resulting from an imbalance between energy intake and expenditure⁽¹⁾. The intricate interplay between nutrient-stimulated hormones (NUSH) and their dynamic regulation has been implicated in the pathophysiology of obesity⁽²⁾, attracting the attention of researchers in the field of endocrinology. The concept of NUSH refers to the dynamic interaction between dietary components and the endocrine system, leading to modulation of hormone secretion and subsequent metabolic alterations⁽³⁾.

Several hormones, including insulin, incretin, glucagon, leptin, ghrelin, and adiponectin, are prominently involved in the NUSH response⁽⁴⁾. These hormones act as physiological messengers, conveying information about the body's nutritional state to specific organs and tissues, allowing adjustments in energy balance, nutrient uptake, and utilization⁽⁵⁾.

Understanding the mechanisms underlying the interaction between nutrients and hormones secretion has significant implications for the prevention and management of metabolic disorders, such as obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular diseases⁽⁶⁾. Modern research techniques offer indispensable tools for the analysis of large-scale omics data and the integration of multidimensional datasets involved in NUSH regulation. Genomic, transcriptomic, proteomic, and metabolomic analyses provide valuable insights into gene expression, protein-protein interactions, and metabolic profiles underlying hormonal dynamics. Computational simulations

allow the generation of mathematical models that can simulate and predict hormonal dynamics under various physiological and pathophysiological conditions⁽⁷⁾.

The development of mathematical models using state-of-the-art software tools has emerged as a powerful tool to understand the complex interplay between NUSH dynamics and feedback loops in obesity⁽⁸⁾. By integrating experimental data and computational simulations, mathematical models enable the investigation of the underlying mechanisms contributing to hormonal dysregulation in obesity⁽⁹⁾.

This study aims to develop a mathematical model to explore the relationship between NUSH and body weight.

METHODS

The choice of software to simulate NUSH dynamics was based on factors such as functionality and model complexity. Therefore, we used Microsoft Excel, R-4.5.1. (public domain software), and Python (a free and open-source option with an active developer community) high-level programming language with libraries for modeling, simulation, and data analysis.

Obesity data was collected from meta-analysis studies, available in full text and free of charge on PubMed, which used incretin-based therapies (liraglutide, semaglutide, and tirzepatide). The meta-analyses included in this study encompassed data from individuals with varying degrees of overweight and obesity undergoing pharmacological

intervention with incretin-based therapies. The mathematical model was developed based on hormonal dynamics observed in these populations under therapeutic intervention. Normal-weight individuals were not included in the primary model development, as the focus was on understanding NUSH dynamics in the context of obesity treatment. Future validation studies should include comparisons between normal-weight and obese individuals to establish baseline parameters and evaluate the model's applicability across different nutritional states.

After data collection, a mathematical model was developed using the software described above. The model integrated the interactions between NUSH levels, nutrient intake, and changes in body weight. Based on differential equations and statistical techniques, the model accurately captured the complex dynamics and feedback loops involved in obesity-related hormonal regulation.

Parameter estimation was performed using optimization algorithms. These algorithms adjusted the model parameters to minimize the discrepancy between model predictions and observed data. Sensitivity analysis was also conducted to identify the key parameters with the greatest impact on NUSH dynamics and obesity development.

Finally, simulation studies were performed using the developed mathematical model. These simulations explored the effects of different nutrient intake patterns and hormonal dysregulation on changes in body weight.

ETHICAL CONSIDERATIONS

As this study is a secondary analysis of previously published data, it did not require approval from an ethics committee. This is because secondary analyses do not involve direct contact with human subjects.

RESULTS

A total of 15 meta-analyses were included in this study, which evaluated liraglutide, semaglutide, and tirzepatide for the treatment of obesity⁽¹⁰⁻²⁴⁾.

To develop a mathematical model for NUSH dynamics and its relationship with weight, the following variables were considered:

NUSH(t): NUSH levels at time t

N_0 : Basal NUSH levels

e: Euler's number (approximately 2.71828)

^: indicates that "e" is raised to the power in parentheses

k: NUSH decay rate

I: Impact of nutrient intake on NUSH secretion

β : Rate at which the effect of nutrient intake reaches its maximum

t: Time

The following formula was developed: $NUSH(t) = N_0 * (1 - e^{-(kt)}) + I * [1 - e^{-(\beta t)}] / \beta$

This formula incorporated the exponential decay for the basal NUSH level over time in the context of obesity and incretin-based treatment response, as well as the impact of nutrient intake on hormone secretion. The decay parameter (k) reflects the rate at which NUSH levels change in response to therapeutic intervention and metabolic adaptation in obese individuals, independent of age or sex, though these variables may influence individual parameter values in clinical applications. Therefore, kt represents the exponential decay rate over time (t), i.e., the higher the value of k, the faster the NUSH level decays; while βt represents the rate at which the effect of nutrient intake (I) reaches its maximum impact. The higher the value of β , the faster the effect of intake is reached.

Thus, the proposed formula uses exponential functions to describe the natural decay of NUSH levels over time (first term) and the gradual increase in the impact of nutrient intake on hormone secretion (second term).

To develop a comprehensive NUSH secretion formula that integrates with a model of energy balance and body weight regulation, we need to consider the dynamic interactions between NUSH, appetite, energy expenditure, and body weight changes. Step-by-step approach:

Appetite Regulation:

NUSH influences appetite through their actions on the hypothalamus. Leptin promotes satiety, while ghrelin stimulates hunger. Insulin also affects appetite, but its effects are more complex. We can represent this relationship using equations that incorporate NUSH concentrations:

$$\text{Appetite}(t) = a_0 - a_1 * \text{leptin}(t) + a_2 * \text{ghrelin}(t) + a_3 * \text{insulin}(t)$$

where:

Appetite(t): represents appetite level at time t

a_0 : is a constant representing baseline appetite

a_1 , a_2 , and a_3 : are constants representing the effects of leptin, ghrelin, and insulin on appetite, respectively

leptin(t), ghrelin(t), and insulin(t): are the concentrations of leptin, ghrelin, and insulin, respectively.

Energy Expenditure:

NUSH also influences energy expenditure through thermogenesis and physical activity. Leptin can increase thermogenesis, while ghrelin may suppress it. Insulin's effects on energy expenditure are complex and involve interactions with other hormones. We can represent this relationship using equations that incorporate NUSH concentrations:

$$\text{EnergyExpenditure}(t) = b_0 + b_1 * \text{leptin}(t) + b_2 * \text{ghrelin}(t) + b_3 * \text{insulin}(t)$$

where:

EnergyExpenditure(t): represents energy expenditure at time t

b_0 : is a constant representing basal metabolic rate

b_1 , b_2 , and b_3 : are constants representing the effects of leptin, ghrelin, and insulin on energy expenditure, respectively

leptin(t), ghrelin(t), and insulin(t): are the concentrations of leptin, ghrelin, and insulin, respectively.

Energy Balance and Body Weight:

Energy balance is the difference between energy intake and energy expenditure. Body weight changes occur when energy balance is not zero. We can represent this relationship using an equation:

$$d\text{BodyWeight}/dt = c * (\text{NutrientIntake}(t) - \text{EnergyExpenditure}(t))$$

where:

$d\text{BodyWeight}/dt$: represents the rate of change in body weight

c : is a constant representing the conversion factor between energy balance and body weight changes

$\text{NutrientIntake}(t)$: represents nutrient intake at time t

$\text{EnergyExpenditure}(t)$: represents energy expenditure at time t .

Thus, we can integrate the NUSH secretion formula into this energy balance model by substituting the NUSH concentrations (leptin(t), ghrelin(t), and insulin(t)) with their respective secretion formulas:

$$\text{Appetite}(t) = a_0 - a_1 * [N_0 * (1 - e^{-(kt)}) + I * [1 - e^{(-\beta t)}] / \beta](t) + a_2 * [N_0 * (1 - e^{(-kt)}) + I * [1 - e^{(-\beta t)}] / \beta](t) + a_3 * [N_0 * (1 - e^{(-kt)}) + I * [1 - e^{(-\beta t)}] / \beta](t)$$

$$\text{Energy Expenditure}(t) = b_0 + b_1 * [N_0 * (1 - e^{(-kt)}) + I * [1 - e^{(-\beta t)}] / \beta](t) + b_2 * [N_0 * (1 - e^{(-kt)}) + I * [1 - e^{(-\beta t)}] / \beta](t) + b_3 * [N_0 * (1 - e^{(-kt)}) + I * [1 - e^{(-\beta t)}] / \beta](t)$$

Determining precise numerical values for the constants in the NUSH secretion and body weight regulation model requires a comprehensive approach that integrates experimental data, physiological modeling, and parameter calibration techniques. While specific values may vary depending on the individual and the context, the general range of values that could be considered for these constants would be:

N_0 : Initial NUSH Concentration: N_0 represents the initial concentration of NUSH in the system. Typical values for N_0 range from 10 to 100 ng/mL, with variations depending on factors such as body fat percentage and nutritional status.

k : Rate Constant for NUSH Secretion: k represents the rate constant for NUSH secretion from adipose tissue. Typical values for k range from 0.05 to 0.2 per day, indicating that NUSH secretion levels gradually increase over time.

β : Rate Constant for NUSH Response to Nutrient Intake: β represents the rate constant for the NUSH response to nutrient intake. Typical values for β range from 0.5 to 1 per day, reflecting the rapid increase in NUSH secretion following a meal.

I : Constant Related to NUSH Response Magnitude: I represents the constant related to the magnitude of the NUSH response to nutrient intake. Typical values for I range from 50 to 200 ng/mL, indicating the extent of the NUSH secretion surge following a meal.

a_0 : Basal Appetite Level: a_0 represents the basal appetite level in the absence of hormonal influences. Typical values for a_0 range from 0 to 10 arbitrary units, reflecting the individual's baseline hunger sensation.

a_1 : Leptin Effect on Appetite: a_1 represents the effect of leptin on appetite suppression. Typical values for a_1 range from -0.1 to -0.5 arbitrary units per ng/mL, indicating the strength of leptin's ability to reduce hunger.

a_2 : Ghrelin Effect on Appetite: a_2 represents the effect of ghrelin on appetite stimulation. Typical values for a_2 range from 0.1 to 0.5 arbitrary units per ng/mL, indicating the strength of ghrelin's ability to increase hunger.

a_3 : Insulin Effect on Appetite: a_3 represents the effect of insulin on appetite regulation. Typical values for a_3 range from -0.05 to 0.05 arbitrary units per ng/mL, reflecting the complex and context-dependent influence of insulin on appetite.

b_0 : Basal Metabolic Rate: b_0 represents the basal metabolic rate (BMR), the energy expenditure at rest. Typical values for b_0 range from 1000 to 2000 kcal per day, depending on factors such as age, gender, and body composition.

b_1 : Leptin Effect on Energy Expenditure: b_1 represents the effect of leptin on thermogenesis, the heat production associated with metabolism. Typical values for b_1 range from 0.01 to 0.05 kcal per day per ng/mL, indicating the extent to which leptin increases thermogenesis.

b_2 : Ghrelin Effect on Energy Expenditure: b_2 represents the effect of ghrelin on energy expenditure. Typical values for b_2 range from -0.01 to -0.05 kcal per day per ng/mL, reflecting the potential of ghrelin to suppress thermogenesis.

b_3 : Insulin Effect on Energy Expenditure: b_3 represents the effect of insulin on energy expenditure. Typical values for b_3 range from -0.02 to 0.02 kcal per day per ng/mL, indicating the complex and context-dependent influence of insulin on energy expenditure.

c : Energy Balance Conversion Factor: c represents the conversion factor between energy balance and body weight changes. Typical values for c range from 0.001 to 0.005 kg per kcal, indicating the rate at which energy balance translates into body weight gain or loss.

It's important to note that these are just general ranges, and the specific values for these constants may vary significantly depending on individual characteristics, dietary patterns, and physiological conditions. Moreover, the NUSH secretion and body weight regulation model is a complex system that incorporates multiple interacting components. Accurately determining the values of these constants requires a comprehensive approach that integrates experimental data, physiological modeling, and parameter calibration techniques. Thus, validation of the NUSH(t) formula with more data is fundamental to ensure that it reliably represents reality. Without validation, the formula is just an untested hypothesis. Validation involves comparing the results of the formula with real experimental data.

DISCUSSION

To elucidate the intricate interplay between NUSH dynamics and their impact on body weight regulation, this study employed mathematical calculus tools to develop a mathematical formula tailored to the proposed objective. To the best of our knowledge, this stands as the first mathematical model to shed light on the complex interaction between NUSH dynamics and their influence on body weight regulation.

NUSH dynamics play a pivotal role in orchestrating energy balance and body weight regulation. Hormones such as insulin and incretins are intricately involved in sensing nutrient availability and relaying signals to the brain to modulate food intake and energy expenditure⁽²⁵⁾. Furthermore, ghrelin has been shown to stimulate appetite and promote energy storage. These hormones, along with a myriad of others, form a complex network that orchestrates the delicate balance between energy intake and expenditure, ultimately influencing the development and progression of obesity⁽²⁶⁾. Therefore, unraveling the nuances of the interactions and dynamics of these NUSH is paramount to deciphering the mechanisms driving the pathogenesis of obesity and developing effective therapeutic interventions.

Studies involving long-acting glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists have shown that targeting nutrient-stimulated endogenous hormone pathways can lead to enhanced efficacy with an acceptable safety profile⁽²⁷⁾. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) plays a significant role in energy balance via signaling of its receptor in the brain and adipose tissue⁽²⁸⁾. Theoretically, by combining GIP and GLP-1 receptor agonism, it is possible to achieve greater effectiveness in weight reduction strategies. Our study evaluated 15 meta-analyses, including the incretins liraglutide, semaglutide, and tirzepatide for the treatment of obesity.

The development of a mathematical model in medicine involves a systematic process that combines principles of mathematics and medical sciences⁽²⁹⁾. The first step typically includes a comprehensive literature review to identify relevant biological processes, clinical observations, and available data sources. Next, appropriate mathematical equations and algorithms are selected or developed to capture the essential dynamics of the system under study⁽³⁰⁾. The integration of genomic data or molecular modeling is often crucial to increase the accuracy of a mathematical model⁽³¹⁾. Various software packages are frequently utilized to implement and simulate mathematical models. Finally, the mathematical model is validated against experimental or clinical data and refined through iterations to improve its predictive capability and practical applicability⁽³²⁾. Our work developed a mathematical model to assess the relationship between NUSHs and body weight gain. Based on existing research in this area, we carefully selected meta-analysis studies to underpin the foundations of our model. The process involved 15 meta-analyses, available in the Pubmed database, on three NUSHs, liraglutide, semaglutide, and tirzepatide, and their interactions

with metabolic processes in obesity treatment. Mathematical techniques, including differential equations, were applied to represent the dynamics of these hormones and their impact on body weight regulation. Thus, our model captured the intricate interplay between NUSHs and obesity.

The mathematical modeling in our study, however, presents limitations such as: the complexity of biology, as the developed mathematical formula captured only some aspects of the interactions between NUSH and obesity, while ignoring other potentially important factors; the precision of the data, as the quality and quantity of data used to adjust the parameters of the formula can significantly influence its accuracy; external validation, as validating the developed formula with data from the study in which it was created is just a first step, and it is necessary to validate it with data from different studies, populations, and contexts to ensure its reliability in different scenarios.

We consider mathematical modeling an important tool for the initial approach to the complex system between obesity and its relationship with NUSH. Therefore, understanding the theoretical framework presented here exemplifies the power of mathematical modeling. With the insights obtained from the proposed model, it may be possible to guide new experiments targeting key incretins involved in the treatment of obesity. Thus, the proposed formula could be used to: simulate the dynamics of NUSH in different scenarios, evaluate the impact of different interventions on NUSH levels and energy metabolism, and identify potential therapeutic targets for obesity.

In this way, this work expands into the growing field of mathematical modeling in medicine, providing an experimental tool for studying the dynamics of NUSH and its relationship with obesity. However, validating the proposed formula with additional data is essential to ensure that it is a reliable tool for studying the dynamics of NUSH and its correlation with body weight gain. Without validation, conclusions drawn from the proposed formula may be erroneous and lead to misleading results.

CONCLUSION

The evaluation of the association between NUSH and obesity through mathematical modeling can provide insights into the complex interactions between nutritional stimuli, hormonal responses, and the development of obesity. Thus, the NUSH(t) formula is a further step in this direction, however, it needs to be validated with more data to be considered a reliable tool. Validation with broader and more diversified datasets will bolster the robustness of the proposed formula, enable the delineation of its constraints, and facilitate its application in prospective studies and clinical practice. This work constitutes the inaugural step in a trajectory oriented toward the development of mathematical models capable of encapsulating

the intricate dynamics of hormonal interactions governing body fat accretion or depletion within multifactorial contexts. Although empirical validation of these models poses significant challenges, owing to the inherent complexity and variability of human biological systems, the theoretical framework delineated herein furnishes a sturdy foundation for directing the design of controlled experiments and the formulation of personalized clinical interventions, harboring the potential to substantially augment therapeutic strategies in obesity management.

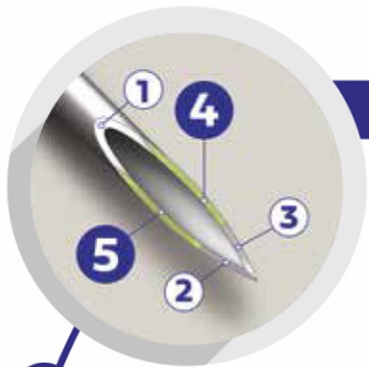
Conflict of Interest: none.

REFERENCES

- Müller MJ, Geisler C. Defining obesity as a disease. *Eur J Clin Nutr.* 2017; 71(11):1256-1258.
- Jastreboff AM, Kushner RF. New Frontiers in Obesity Treatment: GLP-1 and Nascent Nutrient-Stimulated Hormone-Based Therapeutics. *Annu Rev Med.* 2023; 74:125-139.
- Parker HE, Reimann F, Gribble FM. Molecular mechanisms underlying nutrient-stimulated incretin secretion. *Expert Rev Mol Med.* 2010; 12:e1.
- Stahel P, Xiao C, Nahmias A, Tian L, Lewis GF. Multi-organ Coordination of Lipoprotein Secretion by Hormones, Nutrients and Neural Networks. *Endocr Rev.* 2021; 42(6):815-838.
- Bermudez B, Ishii T, Wu YH, Carpenter RD, Sherk VD. Energy Balance and Bone Health: a Nutrient Availability Perspective. *Curr Osteoporos Rep.* 2023; 21(1):77-84.
- Martin AM, Sun EW, Keating DJ. Mechanisms controlling hormone secretion in human gut and its relevance to metabolism. *J Endocrinol.* 2019; 244(1):R1-R15.
- Olivier BG, Swat MJ, Moné MJ. Modeling and Simulation Tools: From Systems Biology to Systems Medicine. *Methods Mol Biol.* 2016; 1386:441-63.
- Wilson JB, Epstein M, Lopez B, Brown AK, Lutfy K, Friedman TC. The role of Neurochemicals, Stress Hormones and Immune System in the Positive Feedback Loops between Diabetes, Obesity and Depression. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14:1224612.
- Montefusco F, Pedersen MG. Mathematical modelling of local calcium and regulated exocytosis during inhibition and stimulation of glucagon secretion from pancreatic alpha-cells. *J Physiol.* 2015; 593(20):4519-30.
- Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016; 315(22):2424-34.
- Zhang P, Liu Y, Ren Y, Bai J, Zhang G, Cui Y. The efficacy and safety of liraglutide in the obese, non-diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis. *Afr Health Sci.* 2019; 19(3):2591-2599.
- Konwar M, Bose D, Jaiswal SK, Maurya MK, Ravi R. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Patients with Overweight and Obese with or without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Clin Pract.* 2022; 2022:1201977.
- Moon S, Lee J, Chung HS, Kim YJ, Yu JM, Yu SH, et al. Efficacy and Safety of the New Appetite Suppressant, Liraglutide: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021; 36(3):647-660.
- Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012; 344:d7771.
- Sun F, Chai S, Li L, Yu K, Yang Z, Wu S, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *J Diabetes Res.* 2015; 2015:157201.
- Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Exp Diabetes Res.* 2012; 2012:672658.
- Tan HC, Dampil OA, Marquez MM. Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2022; 37(2):65-72.
- Zhang R, Hou QC, Li BH, Deng L, Yang YM, Li TX, et al. Efficacy and safety of subcutaneous semaglutide in adults with overweight or obese: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14:1132004.
- Lockie SH. Glucagon-like peptide-1 receptor in the brain: role in neuroendocrine control of energy metabolism and treatment target for obesity. *J Neuroendocrinol.* 2013; 25(7):597-604.
- Ansari HUH, Qazi SU, Sajid F, Altaf Z, Ghazanfar S, Naveed N, et al. Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Body Weight and Cardiometabolic Parameters in Individuals With Obesity and Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract.* 2024; 30(2):160-171.
- Tan B, Pan XH, Chew HSJ, Goh RSJ, Lin C, Anand VV, et al. Efficacy and safety of tirzepatide for treatment of overweight or obesity. A systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2023; 47(8):677-685.
- Alkhezi OS, Alahmed AA, Alfayez OM, Alzuman OA, Almutairi AR, Almohammed OA. Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity in adults without diabetes: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Obes Rev.* 2023; 24(3):e13543.
- Lin F, Yu B, Ling B, Lv G, Shang H, Zhao X, et al. Weight loss efficiency and safety of tirzepatide: A Systematic review. *PLoS One.* 2023; 18(5):e0285197.
- Cai W, Zhang R, Yao Y, Wu Q, Zhang J. Tirzepatide as a novel effective and safe strategy for treating obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled

- trials. *Front Public Health*. 2024; 12:1277113.
25. **Wren AM.** Gut and hormones and obesity. *Front Horm Res*. 2008; 36:165-181.
 26. **Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al.** A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015; 373(1):11-22.
 27. **Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al.** Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021; 384(11):989-1002.
 28. **Ciulla MM.** Predictability in Contemporary Medicine. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8:510421.
 29. **Turkey M, Poli R.** A model for analysing the collective dynamic behaviour and characterising the exploitation of population-based algorithms. *Evol Comput*. 2014; 22(1):159-88.
 30. **Liang Z, Verkhivker GM, Hu G.** Integration of network models and evolutionary analysis into high-throughput modeling of protein dynamics and allosteric regulation: theory, tools and applications. *Brief Bioinform*. 2020; 21(3):815-835.
 31. **Bima AIH, Elsamanoudy AZ, Albaqami WF, Khan Z, Parambath SV, Al-Rayes N, et al.** Integrative system biology and mathematical modeling of genetic networks identifies shared biomarkers for obesity and diabetes. *Math Biosci Eng*. 2022; 19(3):2310-2329.
 32. **Riviere JE, Gabrielsson J, Fink M, Mochel J.** Mathematical modeling and simulation in animal health. Part I: Moving beyond pharmacokinetics. *J Vet Pharmacol Ther*. 2016; 39(3):213-23.
-

BD Ultra-Fine™



Menor dolor

5 biselados proporcionan una inyección más cómoda y menos dolorosa. ^{*(1)}

comparada con 3 biselados



Mayor confort

La pared ultrafina aumenta el flujo de insulina, por lo que se necesita menos presión del pulgar para presionar el botón de la lapicera. ^{ (2)}**



Mejor experiencia

La tecnología de pared ultrafina puede mejorar la experiencia de inyección. ^{ (2)}**

comparada con pared fina



Compatibles

Compatible con las principales lapiceras disponibles en el mercado. ⁽³⁾



DBTA250100

*Los pacientes eran conscientes de la aguja que estaban usando.

**La pared ultrafina se introdujo como estándar ISO para el diámetro de la pared interior en 2016.

1. Hirsch L, Gibney M, Berube J, Manocchio J. Impact of a modified needle tip geometry on penetration force as well as acceptability, preference, and perceived pain in subjects with diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2012;6(2):328-335.

2. Aronson R, Gibney MA, Oza K, et al. Insulin pen needles: effects of extra-thin wall needle technology on preference, confidence, and other patient ratings. Clin Ther. 2013;35(7):923-933

3. BD Compatibility Confirmation for Pen Needles and Pen Injector Manufacturers, Document Number: 1409TH-004-20, Ver V, Dated 31st July, 2024.

embecta, anteriormente parte de BD. BD es el fabricante de los productos publicitados. embecta y el logotipo de embecta son marcas comerciales de embecta Corp. BD, el logotipo de BD y BD Ultra-Fine son marcas comerciales de Becton, Dickinson and Company. ©2024 embecta Corp. Todos los derechos reservados. Distribuidor en Argentina, Celnova Argentina SA (San Vladimiro 3056, piso 2, San Isidro, Buenos Aires). Contacto: www.celnova.com

Material promocional creado exclusivamente para personal de salud con el objetivo de mantenerlo informado y orientarlo en su práctica. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o público en general. Toda la información referida a productos de venta bajo prescripción médica se corresponde a los lineamientos aprobados por la autoridad sanitaria de cada país en el que Celnova Pharma opera.

Usos sin prescripción. Lea atentamente las indicaciones de uso. Ante la menor duda consulte a su médico. Producto médico aprobado por ANMAT PM 2804-1, 2804-2, 2804-4, 2804-5

Trabajo Original



ESTADO NUTRICIONAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN MUJERES ADULTAS CON HIPOTIROIDISMO DE LA PROVINCIA DE SALTA

FILOMARINO MA¹, TOLOSA GI¹, DELLA FONTANA FD*²¹Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Salta. Salta, Argentina.²Instituto de Investigaciones en Evaluación Nutricional de Poblaciones (IENPo).

Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Salta. Provincia de Salta. Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 09/11/2025

Revisión: 27/11/2025

Aceptado: 18/01/2026

Palabras clave:

Hipotiroidismo Subclínico

Riesgo Cardiovascular

Riesgo Cardiometaabólico

Obesidad

RESUMEN

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de corte transversal con el objetivo de evaluar el estado nutricional y el riesgo cardiovascular en mujeres adultas con hipotiroidismo. Muestra no probabilística por conveniencia de 100 mujeres con hipotiroidismo mayores de 40 años que asistieron al Hospital Dr. Arturo Oñativía durante 2023. Se aplicó un cuestionario semiestructurado, medidas antropométricas (peso, talla, circunferencias de cintura y cadera), datos bioquímicos (TSH, T4L, T4T, ATPO, colesterol total, LDL, HDL, TG) y presión arterial. El riesgo cardiovascular global (RCVG) se estimó por el método de OMS/ISH. Se aplicó chi cuadrado y correlación lineal de Spearman ($\alpha=0,05$). Predominaron edades entre 50 y 59 años. El 48% tenía eutiroidismo, el 36% hipotiroidismo clínico y 6% hipotiroidismo subclínico. El 52% presentó antecedentes familiares de hipotiroidismo y el 77% de patologías CV, predominando la HTA y la diabetes tipo 2. El 79% presentó exceso de peso (34% sobrepeso y 45% obesidad). Un 20% tenía HTA, 16% diabetes tipo 2, 65% colesterol total elevado, 48% LDL elevado, 49% hipertrigliceridemia, 19% HDL bajo. El 52% no realizaba actividad física y el 82% no fumaba. Predominó el riesgo cardiovascular global bajo (90%). Hubo relación significativa entre IMC y el grupo etario ($p<0,05$), pero sin significancia con el perfil tiroideo, valores de TSH y actividad física ($p>0,05$). El RCVG se relacionó significativamente con IMC, grupo etario, diabetes, presión arterial sistólica y colesterol total ($p<0,05$), no así con índice cintura/cadera, perfil tiroideo y actividad física ($p>0,05$). Los niveles de TSH no correlacionaron significativamente con colesterol total, HDL, LDL, TG, circunferencia de cintura e IMC ($p>0,05$). Se constató un elevado porcentaje de malnutrición por exceso, circunferencia de cintura, índice de cintura/cadera e índice de cintura/talla superior a lo normal, distribución grasa de tipo androide y perfil lipídico alterado, contribuyendo al aumento del RCV.

ABSTRACT

Keywords:

A descriptive cross-sectional study was conducted to assess nutritional status and cardiovascular risk in adult women with hypothyroidism. A non-probability convenience sample of 100 women with hypothyroidism over the age of 40 who attended Dr. Arturo Oñativia Hospital during 2023 was used. A semi-structured questionnaire, anthropometric measurements (weight, height, waist and hip circumference), biochemical data (TSH, T4L, T4T, ATPO, total cholesterol, LDL, HDL, TG), and blood pressure were applied. Cardiovascular risk (CVR) was estimated using the WHO/ISH method. Chi-square and Spearman's linear correlation ($\alpha=0.05$) were applied. The predominant age group was 50-59 years. 48% percent were euthyroid, 36% had clinical hypothyroidism, and 6% had subclinical hypothyroidism. 52% percent had a family history of hypothyroidism and 77% had CV diseases, predominantly HBP and type 2 diabetes. 79% percent were overweight (34% overweight and 45% obese). 20% had hypertension, 16% had type 2 diabetes, 65% had high total cholesterol, 48% had high LDL, 49% had hypertriglyceridemia, and 19% had low HDL. Fifty-two percent did not engage in physical activity, and 82% did not smoke. Low overall cardiovascular risk predominated (90%). There was a significant relationship between BMI and age group ($p<0.05$), but no significant relationship with thyroid profile, TSH values, or physical activity ($p>0.05$). The CVR was significantly related to BMI, age group, diabetes, systolic blood pressure, and total cholesterol ($p<0.05$), but not to waist-to-hip ratio, thyroid profile, and physical activity ($p>0.05$). TSH levels did not correlate significantly with total cholesterol, HDL, LDL, TG, waist circumference, and BMI ($p>0.05$). A high percentage of malnutrition due to excess weight, waist circumference, waist-to-hip ratio, and waist-to-height ratio above normal, android fat distribution, and altered lipid profile were found, contributing to increased CVR.

INTRODUCCIÓN

Dentro de las afecciones endocrinológicas de mayor prevalencia se encuentran las disfunciones de la glándula tiroidea, las cuales tienen consecuencias cardiometabólicas potencialmente adversas, entre ellas la exacerbación de los factores de riesgo cardiovascular (RCV) y metabólico (especialmente la dislipemia), el deterioro funcional del corazón y el sistema vascular (incluida la aceleración de la aterosclerosis) y el aumento del riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares graves, de acuerdo a la evidencia científica existente⁽¹⁻⁴⁾. El hipotiroidismo (HT) es una condición clínica que se manifiesta por la deficiente secreción de hormonas tiroideas con múltiples cambios metabólicos, fisiológicos y bioquímicos, que impacta de manera negativa en la mayoría de los sistemas orgánicos^(5,6). En Latinoamérica el HT aparece en 9 de cada 100.000 personas por año, también afectando en mayor grado a las mujeres⁽⁷⁾. Por su parte, estudios poblacionales de prevalencia de gran magnitud, como el estudio NHANES III⁽⁸⁾ y el estudio Colorado⁽⁹⁾, reportaron prevalencias de hipotiroidismo subclínico entre 4,5 y 9,5%. En Argentina particularmente, se ha reportado prevalencia de HT entre 8 al 10% en mujeres a partir de la cuarta década, aumentando la

misma en mayores de 60 años⁽¹⁰⁾ y otros estudios realizados en Buenos Aires hallaron prevalencias similares a las encontradas a nivel internacional⁽¹¹⁾. En Salta, el Hospital Dr. Arturo Oñativia es un centro de referencia regional para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades endocrino-metabólicas, donde por año recibe más de 19000 consultas, cuyo principal motivo de consulta es el hipotiroidismo, seguido por cáncer y bocio⁽¹²⁾. La pandemia de obesidad ha generado una nueva mirada a la relación entre las hormonas tiroideas y el peso corporal, por la posible relación establecida entre el peso corporal y la disfunción tiroidea, reconociéndose una correlación frecuente entre los niveles de hormona estimulante del tiroides (TSH) y el índice de masa corporal (IMC). En el HT la incapacidad de metabolizar las grasas se manifiesta con un incremento del IMC y modificaciones en la composición corporal a expensas del incremento de la masa grasa⁽¹⁰⁾. La obesidad, el hipotiroidismo y la autoinmunidad tiroidea están estrechamente relacionados, ya que el aumento de peso puede ocasionar una hipofunción tiroidea a partir de alteraciones del eje hipotálamo-hipofisis-tiroideas con cambios en la TSH y fuertes implicancias de la leptina⁽¹³⁾. En este sentido, el HT puede causar diversas alteraciones cardiovasculares principalmente disfunción

cardiovascular, aumento del colesterol total y colesterol LDL, hipertensión diastólica, deterioro endotelial, disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca congestiva y derrame pericárdico⁽¹⁴⁾.

Para hacer frente al creciente aumento de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, la OMS propuso utilizar las tablas de RCV que permiten estimar la posible incidencia a 10 años de un infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte de causa cardiovascular⁽¹⁵⁾. Estas tablas son actualmente implementadas en el marco de la iniciativa HEARTS en las Américas⁽¹⁶⁾ y resultaron en una herramienta práctica y gratuita para identificar precozmente el RCV por ejemplo en mujeres con hipotiroidismo. En este sentido, se ha impulsado un nuevo interés en la relación entre las hormonas tiroideas, el peso corporal y el RCV. Además, debido a la escasa disponibilidad de información publicada, principalmente en la región del NOA y en Salta, sobre hipotiroidismo y su relación con el estado nutricional y factores de RCV, es que radica la importancia y motivación de llevar a cabo el presente estudio de investigación. Por ello, el objetivo de este estudio fue evaluar el estado nutricional y el riesgo cardiovascular en mujeres adultas con hipotiroidismo que asistieron al Hospital Dr. Arturo Oñativía de Salta Capital durante el año 2023.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población y muestra estudiada

El muestreo fue no probabilístico por conveniencia, según criterios de inclusión y exclusión. El tamaño muestral se calculó utilizando la fórmula de estimación para una proporción poblacional simple ($n = [(Z\alpha/2)^2 * P(1-P)]/d^2$) asumiendo un nivel de confianza del 95% ($Z\alpha/2 = 1,96$), un margen de error (d) del 7% y una proporción estimada del 68% de malnutrición por exceso en mujeres con hipotiroidismo⁽¹⁷⁾. Se estimó un tamaño adecuado de 118 pacientes, contemplando una tasa de no respuesta del 15% considerando como aceptable un número de 100 participantes. Se reclutaron 104 mujeres, de las cuales 100 conformaron la muestra final de mujeres con diagnóstico de hipotiroidismo, con o sin tratamiento, atendidas en consultorio externo de endocrinología del Hospital Dr. Arturo Oñativía, Salta Capital, en el período de junio a agosto del año 2023. Se tuvieron en cuenta como criterios de inclusión una edad de 40 a 75 años (por los límites establecidos en la calculadora de RCV) y con diagnóstico de hipotiroidismo, con o sin tratamiento. Se excluyeron a mujeres embarazadas, mujeres que presentaron diagnóstico de enfermedad cardiovascular previa y/o mujeres con problemas renales y enfermedades hepáticas con diagnóstico definitivo.

Diseño del estudio

El método de investigación que se utilizó fue observacional. El tipo de estudio descriptivo y de corte transversal. La investigación se llevó a cabo en el Hospital Dr. Arturo Oñativía

de la Provincia de Salta (Argentina). Como técnica de investigación se utilizó una encuesta que se realizó a las pacientes de la muestra, aplicando como instrumento un cuestionario estructurado diseñado para este estudio contemplando la obtención de las siguientes variables:

Sociodemográficas: edad (40 a 49 años, 50 a 59 años, 60 a 69 años y 70 a 75 años), lugar de procedencia.

Relacionadas a la patología tiroidea: tiempo de diagnóstico, antecedente familiar de hipotiroidismo, perfil tiroideo, tratamiento farmacológico.

Variables antropométricas: peso, talla, IMC, índice cintura/cadera, índice cintura/talla. Para la medición del peso se utilizó una balanza digital OMRON (modelo HBF-22T), con una capacidad de 2 a 150 Kg con incrementos de 0,1 Kg. Para la medición de la talla se utilizó una cinta métrica, de metal inextensible de tres metros graduada en centímetros y milímetros, que permitió medir con una exactitud de 0,01 mm. Para la medición de la circunferencia de cintura y cadera: se empleó una cinta métrica perimetral ergonómica marca Seca 201, graduada en centímetros y milímetros, con rango de medición de 0-205 cm y división de 1 mm.

Datos bioquímicos: TSH, T4L, T4 total, ATPO, Colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos (obtenidos de los registros hospitalarios).

Factores de RCV no modificables: antecedentes familiares de patologías.

Factores de RCV modificables: presencia de comorbilidades (HTA, DBT2), perfil lipídico alterado, tabaquismo.

Actividad física: realización de actividad física, duración de la actividad realizada, frecuencia de realización de actividad física y tipo de actividad física.

Riesgo cardiovascular global: se realizó con el instrumento "Tabla de Predicción del Riesgo Cardiovascular Global de la OMS/ISH"⁽¹⁵⁾, pudiendo clasificar a las mujeres en cuatro categorías: bajo, moderado, alto, muy alto.

Análisis estadístico

Se realizó análisis univariado mediante frecuencias absolutas y relativas porcentuales para las variables cualitativas y mediante medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas, según la distribución de las mismas. El análisis bivariado se llevó a cabo mediante correlación de Pearson o Spearman (según distribución de la variable) entre el valor de TSH con variables cuantitativas de interés y mediante tablas de contingencia para las variables cualitativas dependientes (estado nutricional y RCV) con variables independientes dicotómicas o politómicas de interés. Se aplicó prueba χ^2 de

Pearson para identificar diferencias significativas con un nivel de significancia del 5%. En el caso de observar recuentos menores de 5, se utilizó el método de Montecarlo para la estimación del estadístico, ya que permite estimar la significación exacta cuando los datos no cumplen los supuestos del método asintótico de χ^2 . Para todos los análisis se utilizó el software InfoStat (v2020)⁽¹⁸⁾ y se consideró un nivel de significancia del 5% cuando correspondía.

Consideraciones éticas

Para llevar a cabo el trabajo de investigación y a fin de proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de las pacientes encuestadas, se sometió el proyecto de investigación a la evaluación de la Comisión Asesora de Investigación y Docencia (CADEI) del Hospital Dr. Arturo Oñativía para su aprobación correspondiente antes de iniciar el reclutamiento de la información. Además, se solicitó el consentimiento informado (evaluado y aprobado por CADEI) por escrito a cada paciente previo a su participación en el estudio, se les informó detalladamente en qué consistía el mismo, sus objetivos y su carácter confidencial.

RESULTADOS

Características sociodemográficas

Se entrevistaron un total de 100 mujeres, cuya media de edad fue de 55 años (DE=9 años) con un mínimo de 40 años y un máximo de edad de 75 años. El grupo etario que predominó mayoritariamente fue el de 40 a 59 años con un 67%, siguiendo en menor proporción las mujeres adultas mayores con un 33% (Tabla 1). Al analizar la distribución etaria de las pacientes se observó que la mayoría (36%) tenía entre 50 y 59 años, y una minoría (11%) entre 70 años y más. Se observó además que la mayoría de las mujeres provenían de Salta Capital (74%), un 25% del interior de la provincia y solamente una paciente era de otra provincia.

Características sobre la patología tiroidea

El tiempo de diagnóstico de la enfermedad menor a 10 años fue de 62%, el 52 % de las mujeres manifestó tener antecedentes familiares de hipotiroidismo y el 16% refirió desconocerlo. Al momento de la encuesta, el 92% de las pacientes se encontraban bajo tratamiento con levotiroxina en diferentes dosis según las pruebas de función tiroidea, la edad y la clínica de las mismas. Se destacó que, en aquellas que contaban con datos de laboratorio (n=84), el 48% de las mujeres se encontraban eutiroideas, el 36% presentaba parámetros de laboratorios de hipotiroidismo clínico y solo un 6% tenía hipotiroidismo subclínico. Se destacó que un 7% no pudo diferenciarse como clínico o subclínico ya que los últimos datos bioquímicos de TSH y T4 libre indicaban que la paciente podría tener una falta de adherencia al tratamiento o una resistencia a las hormonas tiroideas.

La media de valor de TSH fue de 7,69 uUI/ml (DE= 13,4 uUI/ml) con un mínimo de 0,04 y un máximo de valor de TSH de 94,43uUI/ml (Tabla 2) (Valor normal: <4 uUI/ml). Se pudo observar que las mujeres presentaron mayoritariamente valores de TSH normal (54%) coincidente con el estado eutiroideo anteriormente mencionado. Sin embargo, es importante destacar que el 46% restante presentaban valores elevados de TSH. La media de valor de T4 libre fue de 1,96 ng/dl (DE = 2,38 ng/dl) con un mínimo de 0,07 y un máximo de 9,64 ng/dl. El 69% de las mujeres presentó mayoritariamente valores de T4 libre en el rango de normalidad (0,9-1,8 ng/dl). La media de valor de T4 total fue de 7,4 ug/dl (DE=2,5 ug/dl) con un mínimo de 0,45 y un máximo de 11,72 ug/dl. El 83% de las mujeres presentó mayoritariamente valores de T4 total en el rango de normalidad (5,1- 14,1 ug/dl). Se consideró el valor de T4 total para definir el perfil tiroideo en aquellas pacientes (n=46) que no contaban con valores de T4 libre. Del total de la muestra, solo 23 participantes tenían positividad de anticuerpos antiperoxidasa (ATPO), lo que sugiere a la tiroiditis de Hashimoto como la principal causa de hipotiroidismo de origen autoinmune en este grupo de pacientes.

Características antropométricas

La media de IMC de las pacientes fue de 30,57 Kg/m² (DE=6,40 Kg/m²) con un mínimo de 18,9 y un máximo de 53 Kg/m² (Tabla 2). Solo un 21% presentó un estado nutricional en normopeso según IMC. El mayor porcentaje correspondió a un 26% de mujeres con sobrepeso grado II (IMC entre 27 y 29,9) y obesidad grado I (IMC entre 30 y 34,9), de acuerdo con la clasificación de la SEEDO. El 79%, presentó un estado nutricional en exceso (tanto por sobrepeso u obesidad).

La media de circunferencia de cintura fue de 98,97 cm (DE=14,21 cm) con un mínimo de 69,00 y un máximo de 147,00 cm. El 95% de las mujeres presentó una circunferencia de cintura mayor de 80cm (indicativo de RCV aumentado)⁽¹⁹⁾, destacándose un 21% de mujeres con valores de RCV muy aumentado (mayor a 88 cm). La media del índice cintura/cadera fue de 0,90 (DE=0,06) con un mínimo de 0,76 y un máximo del índice cintura/cadera de 1,05. La mayoría de las mujeres presentó una distribución de grasa de tipo androide (54%). Por otro lado, la media del índice cintura/talla fue de 0,63 (DE=0,10) con un mínimo de 0,44 y un máximo de 0,90. El 97% presentó riesgo de padecer enfermedad cardiovascular según dicho índice.

Factores de RCV modificables y no modificables

El 77% de las entrevistadas manifestó la presencia de antecedentes familiares de patologías cardiovasculares, de las cuales la HTA y la diabetes tipo 2 fueron las de mayor porcentaje, lo cual aumenta el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular.

El 93% de las mujeres contaba con el dato de presión arterial al momento de la entrevista, de las cuales el 72% (n=67) presentó valores de presión arterial normal (< 130 y/o < 85 mmHg), destacándose un 20% con HTA (n=19) en niveles 1 y 2. El 84%

no tenía diabetes mellitus tipo 2.

La media de colesterol total fue de 214,79 mg/dl (DE=51,71 mg/dl) con un mínimo de 109 y un máximo de 346 mg/dl, observándose que el 65% presentó valores de colesterol total elevado. La media de triglicéridos fue de 175,83 mg/dl (DE=101,6 mg/dl) con un mínimo de 48,80 y un máximo de 472,40 mg/dl. Del total de mujeres con datos de laboratorio de triglicéridos (n=55), el 51% tenía valores normales de TG y el resto presentaba hipertrigliceridemia. La media de colesterol HDL de las mujeres fue de 52,27 mg/dl (DE=12,8 mg/dl) con un mínimo de 31,00 y un máximo de 94,00 mg/dl. Del total de mujeres con datos de colesterol HDL (n=48), el 81% tenía valores deseables y altos de HDL. Sin embargo, el 19% de las mujeres presentó valores bajos lo cual indicaría un aumento en el RCV. La media de colesterol LDL fue de 130,04 mg/dl (DE=41,73 mg/dl) con un mínimo de 39,90 y un máximo de 238,00 mg/dl. El 48% (n=22) de la población total presentó colesterol LDL elevado y el 52% (n=24) valores dentro de los rangos de normalidad.

En cuanto al hábito de fumar, el 82% manifestó que no consumía tabaco constituyendo un factor positivo y protector de ECV. El 52% de las pacientes refirió que no realizaba ningún tipo de actividad física al momento de la entrevista. Mientras que, el 48% realizaba al menos una actividad física, con una duración mayor a 30 minutos (94%) las cuales se practicaban en su mayoría diariamente (42%) y de 3 a 4 veces a la semana (38%). En cuanto al tipo de actividad física e intensidad, la actividad que realizan mayormente es la caminata (25%), seguida de gimnasia, baile y bicicleta, siendo las mismas de intensidad moderada. El 84% realizaba actividad física de intensidad moderada.

Del total de mujeres entrevistadas, el 93% cumplió con los criterios para estimar el riesgo cardiovascular global, de las cuales el 58% (n=54) fue valorado según la tabla de predicción OMS/ISH que contempla el colesterol total y el 42% (n=39) en la que no. El 7% restante no fue valorado por no tener el dato de presión arterial. El 90% de las mujeres presentó un RCV global bajo (<10%).

Relación del estado nutricional y RCVG con los factores estudiados

Se observó que la mayoría de las mujeres presentó mal nutrición por exceso, tanto en el grupo de adulto maduro (80%) como en el de adulto mayor (76%), sin embargo, el mayor porcentaje de obesidad se encontró en adulto maduro (55%) y el sobrepeso (52%) en el adulto mayor. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Al relacionar el estado nutricional y el perfil tiroideo se observó que, todas las categorías de perfil tiroideo presentaron mal nutrición por exceso (100% en indefinido, 83,3% en clínico, 75,8% subclínico, 77,5% eutiroideo y 66,7% en secundario o terciario), destacándose mayores porcentajes de obesidad en aquellas mujeres con perfil tiroideo secundario o terciario (66,7%) y subclínico (51,7%), siendo el estado tiroideo indefinido (66,7%) y el clínico (50%) los de mayores

porcentajes con sobrepeso. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$). En relación al estado nutricional en función de los valores de TSH, las pacientes con categoría de TSH levemente aumentada presentaron un mayor porcentaje (48%) en las mujeres con obesidad, no existiendo una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables ($p > 0,05$).

Al analizar la correlación lineal entre los niveles de TSH con las concentraciones de colesterol total, TG, HDL y LDL del perfil lipídico utilizando el coeficiente de correlación de Spearman, se pudo constatar que en todas se observó correlación positiva débil (CT $r = 0,17$ y TG $r = 0,26$) y muy débil (HDL $r = 0,04$ y LDL $r = 0,08$). Estas relaciones no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$). En lo que respecta a la relación entre valores de TSH y parámetros antropométricos, pudo observarse un comportamiento similar a lo anteriormente descrito. Se observaron correlaciones negativas muy débiles en el caso de circunferencia de cintura ($r = -0,03$) e IMC ($r = -0,11$), evidenciándose también, que no existe una relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

La mayor proporción de mujeres que realizan y no realizan actividad física se encontró con un estado nutricional en obesidad y sobrepeso, predominando la obesidad en aquellas que no practican actividad física (52%), sin diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). La relación entre circunferencia de cintura y actividad física reflejó un elevado porcentaje de RCV aumentado y muy aumentado tanto en mujeres que realizan actividad física (96%) como las que no (94%). Situación similar se presentó al relacionar el índice cintura/talla y actividad física demostrándose un riesgo de ECV, no existiendo una relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

En cuanto al grupo etario de las mujeres relacionado con el riesgo cardiovascular global se encontró que, ambos grupos de adultas (maduras y mayores), presentaron en su mayoría un RCV bajo, se observó una proporción mayor de riesgo moderado en las adultas mayores, y de riesgo alto y muy alto en las adultas maduras, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$). En las mujeres con diabetes tipo 2, se observaron mayores porcentajes de RCVG. Todas las que tuvieron riesgo muy alto eran diabéticas, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Con respecto a los valores de presión arterial sistólica y al RCVG obtenido del instrumento, se pudo constatar una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$), ya que todas las pacientes con PA normal tenían RCVG bajo, mientras que se observan mayores porcentajes de riesgo moderado a muy alto en la medida que aumenta la PA. En relación con el colesterol total, se observó de igual manera que a medida que aumentaba el valor de colesterol también aumenta el riesgo cardiovascular, principalmente el moderado y muy alto, existiendo una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Se observó también mayor porcentaje de riesgo bajo en las mujeres que no fuman, mientras que en las fumadoras los porcentajes de RCVG elevado fueron mayores. Aunque esta relación no fue

estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

Con respecto al riesgo cardiovascular global relacionado con el estado nutricional, las mayores proporciones se presentaron en un riesgo bajo abarcando a todas las categorías de estado

nutricional. Sin embargo, a medida que aumenta el IMC, aumenta la proporción de mujeres con riesgo moderado a muy alto, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Tabla 1. Principales características de las mujeres con hipotiroidismo de Salta. 2023

Variable	n	%
Edad		
40 a 49 años	31	31
50 a 59 años	36	36
60 a 69 años	22	22
70 a 75 años	11	11
Estado nutricional		
Normal	21	21
Sobrepeso	34	34
Obesidad	45	45
Circunferencia de cintura		
Normal	5	5
RCV aumentado	74	74
RCV muy aumentado	21	21
Riesgo cardiovascular global (n=53)		
Riesgo bajo	45	85
Riesgo moderado	3	6
Riesgo alto	3	6
Riesgo muy alto	2	4
Índice cintura/talla		
Bajo riesgo CV	3	3
Riesgo CV	97	97

Tabla 2. Media y desvío de los parámetros de laboratorio y antropométricos de las mujeres con hipotiroidismo de Salta. 2023

Parámetro	n	\bar{x} (DE)	Mín.	Máx.
Datos de laboratorio				
TSH (μ UI/dl)	89	7,69 (13,4)	0,04	94,43
T4 Libre (ng/dl)	36	1,96 (2,38)	0,07	9,64
T4 total (μ g/dl)	46	7,4 (2,5)	0,45	11,72
Colesterol total (mg/dl)	57	214,79 (51,7)	109	346
Triglicéridos (mg/dl)	55	175,8 (101,6)	48,8	472,4
HDL (mg/dl)	48	52,27 (12,8)	31	94
LDL (mg/dl)	46	130,04 (41,7)	39,9	238
Datos antropométricos				
IMC (kg/m^2)	100	30,6 (6,4)	18,9	53
Circunferencia de cintura (cm)	100	98,97 (14,2)	69	147
Índice de cintura/talla	100	0,63 (0,1)	0,44	0,9

DISCUSIÓN

Considerando el estado nutricional y el perfil tiroideo, se observó malnutrición por exceso en todos los estados tiroideos, siendo la obesidad más frecuente en el hipotiroidismo subclínico y el sobrepeso en el hipotiroidismo clínico, coincidiendo con Parco-Mullo y col.⁽²⁰⁾ en lo que concierne a datos obtenidos sobre el estado nutricional (sobrepeso y obesidad en la mayoría de la población femenina). En lo que respecta a valores de TSH, los mismos se encontraban levemente aumentados en personas con obesidad, pero no representó diferencias estadísticamente significativas, comportamiento similar a lo establecido en otros estudios^(20,21) en los cuales tampoco existió una relación significativa entre los valores de TSH e IMC. Sin embargo, evidencia reciente realizada en estudios con aleatorización mendeliana (donde se puede lograr minimizar el efecto de posibles confundidores) se halló una asociación causal entre el aumento de IMC y el aumento de TSH y T3 que requieren de la continuidad de mayores estudios⁽²²⁾. En este sentido, la evidencia postula que el hipotiroidismo y la obesidad son afecciones estrechamente relacionadas, ya que el hipotiroidismo se asocia con una disminución del gasto energético en reposo y de la termogénesis⁽²³⁾.

En cuanto al perfil lipídico, presentaron un perfil proaterogénico con niveles elevados de colesterol total, colesterol de baja densidad (c-LDL) y triglicéridos con prevalencia de hipercolesterolemia. Hallazgos similares fueron reportados en cuanto a la alteración lipídica^(24,25). Los pacientes con hipotiroidismo tratados con levotiroxina a menudo siguen mostrando alteraciones del perfil lipídico, pese a la normalización del perfil tiroideo⁽²⁶⁾, lo cual hace pensar que nuestro hallazgo estaría más relacionado con las alteraciones del estado nutricional (sobrepeso y obesidad), una alimentación inadecuada (rica en grasas no saludables y carbohidratos refinados) y con el sedentarismo (presente en más de la mitad de la muestra).

Respecto a la actividad física, se evidenció que prácticamente la mitad de las mujeres no la realiza. Sin embargo, en la otra mitad que la practican, es importante destacar que, en relación a la duración y frecuencia de actividad física la mayoría de las mujeres cumplen con las recomendaciones establecidas por la OMS, no siendo así en cuanto al tipo e intensidad de la misma. Si bien se recomienda la práctica de actividad física y el deporte como tratamiento complementario al farmacológico, es fundamental tener en cuenta el tipo de actividad física y deporte a realizar, así como su intensidad, ya que su práctica puede alterar los niveles de producción de las hormonas tiroideas⁽²⁷⁾.

Al relacionar el estado nutricional y actividad física, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En referencia al estado nutricional definido por el IMC y su posible influencia en el RCVG, se puede establecer que en esta población a pesar de que la mayoría presenta un RCV bajo en todas las categorías de EN, se evidenció que aumentó el RCVG en mujeres con exceso de peso, siendo estas diferencias

estadísticamente significativas. Paramio Rodríguez y col.⁽²⁸⁾ determinaron también que el RCVG aumentaba a medida que lo hacía el IMC al igual que en nuestra investigación.

La estimación del riesgo cardiovascular global muestra el predominio del RCVG bajo, que coincide con lo reportado en la literatura revisada. Al relacionar el riesgo cardiovascular global con la edad y en concordancia con diversos estudios^(17,29), el RCVG aumentaba a medida que aumentaba la edad, relacionándose ambas variables de manera significativa. Existen otros métodos más prácticos para valorar el RCV basados en medidas antropométricas a través de distintas mediciones e indicadores de adiposidad central. Estas medidas son la circunferencia de cintura, el índice cintura/cadera y el índice cintura talla⁽³⁰⁾. En nuestro estudio se pudo observar, según valores obtenidos de cintura cadera, que la mayoría de las mujeres en edad mayor presentaron un RCV aumentado, destacándose que el RCV muy aumentado se presentó mayoritariamente en mujeres en edad madura. A su vez, según valores de TSH y T4 libre relacionado con este parámetro antropométrico, no presentaron relación significativa, ya que el RCV aumentado y muy aumentado presentaron valores de TSH levemente elevados y T4 libre normales, lo que podría indicar que los niveles de hormonas tiroideas no influirían en estas medidas de composición corporal, como así también la realización o no de actividad física dado que en ambos grupos el RCV fue aumentado y muy aumentado. En referencia al índice de cintura/talla la mayoría de las entrevistadas se encontraba con riesgo de enfermedad cardiovascular abarcando a los dos grupos de edades (adulto maduro y adulto mayor). Esto resultó coincidente con un estudio realizado por Torresani y col. en una población femenina adulta sin hipotiroidismo⁽³¹⁾, en donde la mayoría presentaba un ICT $\geq 0,5$. En relación con la actividad física este índice no representó significancia ya que todas las mujeres presentaron riesgo de enfermedad cardiovascular independientemente si realizaban o no actividad física lo cual podría estar relacionado con el tipo y calidad de la misma. Estos parámetros antropométricos constituyen una herramienta nutricional simple, practica y no invasiva, las cuales podrían ser de gran importancia incorporarlas en la evaluación del RCV juntamente con datos clínicos y bioquímicos, empleándolas como estrategia para la detección, prevención y tratamiento de enfermedades cardiometabólicas en distintas poblaciones.

En referencia a las correlaciones lineales realizadas entre valores de TSH y fracciones lipídicas (CT, TG, HDL y LDL), obtenidas para esta población, las mismas tuvieron similares comportamientos logrando relaciones positivas débiles y muy débiles, pero sin significancia, por lo que se puede pensar, no habría una relación entre TSH y los valores lipídicos. Estos resultados fueron congruentes a los encontrados en el estudio de López Rubio y col.⁽³²⁾ pero en discrepancia con el estudio realizado por Parco-Mullo y col.⁽²⁰⁾ en donde se observó una correlación negativa entre TSH y LDL. No obstante, una reciente revisión narrativa destaca una correlación significativa entre el riesgo de cada componente del síndrome metabólico

(como la dislipemia) con el hipotiroidismo, con la excepción de la diabetes tipo 2⁽²³⁾.

Si bien no se hallaron diferencias significativas entre los factores de RCV con el perfil tiroideo, es importante destacar que los pacientes con hipotiroidismo pueden tener un mayor riesgo de aterosclerosis, como resultado del aumento de los factores de riesgo mencionados previamente. La evidencia reciente ha demostrado un aumento de la aterosclerosis aórtica abdominal y de la enfermedad coronaria resultando en una cuestión clínica importante^(23,33). Además, e independientemente de la causa, la disminución de los niveles séricos de T3 se asocia con un mal pronóstico, especialmente en las enfermedades cardíacas. De esta manera, la disfunción tiroidea puede afectar significativamente la salud cardíaca y cardiovascular⁽³³⁾.

Como principales limitaciones del estudio se puede mencionar la realización de un muestreo no probabilístico, lo que impide la generalización de los resultados a la población de mujeres con hipotiroidismo, y, por otro lado, no se consideraron aspectos relacionados con el período perimenopáusico, el cual evidencia reciente indicaría que también tiene relación con un mayor RCV. Esto plantea la necesidad de estudios de mayor alcance e integralidad en esta población para obtener información de utilidad para la atención primaria. Más allá de las limitaciones, esta investigación tuvo como principal fortaleza lograr una primera aproximación en el estudio del hipotiroidismo y sus posibles riesgos en las mujeres mayores de 40 años, lo cual no se había realizado previamente en la región.

Como conclusión, es importante destacar el rol fundamental de una alimentación saludable y cambios de estilos de vida en estas pacientes ya que, la presencia de sobrepeso y obesidad, sumado al sedentarismo, las alteraciones del perfil lipídico y de parámetros antropométricos y el proceso inflamatorio de bajo grado mantenido, estarían implicados en el daño sistémico del hipotiroidismo y de las comorbilidades asociadas que ponen en un mayor riesgo cardiometabólico a las pacientes afectando su calidad de vida, al igual que ocurre con otras enfermedades crónicas no transmisibles.

Agradecimientos

Al Hospital Dr. Arturo Oñativía, Med. Agustín Saus, Med. Cerioni, Valeria y los profesionales endocrinólogos por el apoyo para la realización de este proyecto.

Declaración de Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés al momento de publicar este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Kahaly GJ, Liu Y, Persani L.** Hypothyroidism: playing the cardiometabolic risk concerto. *Thyroid Res.* 2025; 18(1):20.
2. **Ning Y, Cheng YJ, Liu LJ, Sara JDS, Cao ZY, Zheng WP, et al.** What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC Med.* 2017; 15(1):21.
3. **Duntas LH, Feldt-Rasmussen U.** Hypothyroidism, atherosclerosis and cardiovascular risk prevention. *Nat Rev Endocrinol.* 2025. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41574-025-01202-z>
4. **Jabbar A, Pingitore A, Pearce SHS, Zaman A, Iervasi G, Razvi S.** Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14(1):39-55.
5. **Sarmiento Teruel Y, Miguel Soca PE, Almaguer Herrera A, García Niebla LA, Mariño Soler AL, Edwards Scringer I.** Caracterización del síndrome metabólico en mujeres con hipotiroidismo clínico. *Rev Arch Méd Camagüey.* 2013; 17(1):51-64.
6. **Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP.** Hypothyroidism. *The Lancet.* 2017; 390(10101):1550-62.
7. **Gonzabay FIP, Villafuerte KM.** Hipotiroidismo e hipertensión: una revisión sistemática en América latina. *Rev Científica Arbitr Multidiscip PENTACIENCIAS.* 2022; 4(4):1-22.
8. **Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al.** Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(2):489-99.
9. **Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC.** The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med.* 2000; 160(4):526.
10. **Belén LR, Maffei L, Alorda B, Squillace C, Rossi ML, Oliva ML, et al.** Prevalencia de hipotiroidismo y su asociación con factores de riesgo cardiometabólicos en mujeres adultas argentinas. *Rev Esp Nutr Humana Dietética.* 2015; 19(3):146-52.
11. **Urciuoli C, Abelleira E, Balonga MC, Arevalo De Cross G, Schmidt A, Sala M, et al.** Prevalencia de enfermedades tiroideas en una población del área metropolitana de Buenos Aires. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2016; 53(2):67-72.
12. **Cerioni V, Galindez M, Toscano MA, Jaldin-Fincati JR.** Investigación traslacional en salud: Hipotiroidismo. *Temas Biol Geol NOA.* 2024; 14.
13. **Sanyal D, Raychaudhuri M.** Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016; 20(4):554.
14. **Quintanilla Ferrufino GJ, Medina Guillen LF, Erazo LC, Medina Guillen M, Shafick Asfúra J.** Alteraciones cardiovasculares causadas por hipotiroidismo clínico y subclínico. *Rev Científica Cienc Médica.* 2020; 23(1):52-60.
15. **Kaptoge S, Pennells L, De Bacquer D, Cooney MT, Kavousi M, Stevens G, et al.** World Health Organization cardiovascular

- disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health*. 2019; 7(10):e1332-45.
16. **Ordunez P, Campbell NRC, Giraldo Arcila GP, Angell SY, Lombardi C, Brettler JW, et al.** HEARTS en las Américas: innovaciones para mejorar el manejo de la hipertensión y del riesgo cardiovascular en la atención primaria. *Rev Panam Salud Pública*. 2022; 46:1.
 17. **Gordillo Iñiguez AM, Mogrovejo Palacios DR.** Influencia del hipotiroidismo e hipertiroidismo en el desarrollo de enfermedad cardiovascular. *Cambios*. 2019; 18(2):13-7.
 18. **Di Rienzo J, Casanoves F, Balzarini M, Gonzalez L, Tablada M, Robledo C.** *InfoStat*. Universidad Nacional de Córdoba. 2020.
 19. **Belén LR, Maffei L, Alorda B, Squillace C, Rossi ML, Oliva ML, et al.** Prevalencia de hipotiroidismo y su asociación con factores de riesgo cardiometabólicos en mujeres adultas argentinas. *Rev Esp Nutr Humana Dietética*. 2015; 19(3):146-52.
 20. **Parco-Mullo HL, Abril-Merizalde DL, Delgado-López VC, Andrade-Trujillo CA.** Influencia del hipotiroidismo en el estado nutricional de pacientes adultos. *Polo Conoc*. 2020; 5(1):637-45.
 21. **Ortiz M, Ugel E, González N.** Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con disfunción tiroidea. *Bol Méd Postgrado*. 2025; 41(1):38-48.
 22. **Wang X, Gao X, Han Y, Zhang F, Lin Z, Wang H, et al.** Causal Association Between Serum Thyrotropin and Obesity: A Bidirectional, Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(10):e4251-9.
 23. **Biondi B.** Subclinical Hypothyroidism in Patients with Obesity and Metabolic Syndrome: A Narrative Review. *Nutrients*. 2023; 16(1):87.
 24. **Ortiz Galeano I, Brunstein Pedrozo H, López Ovelar HMR.** Hipotiroidismo como factor de riesgo de dislipidemia y obesidad. *Rev Virtual Soc Paraguaya Med Interna*. 2020; 7(2):55-61.
 25. **Hansen MDVR, Haseitel M, Martinez M, Bonneau GA.** Características clínicas y bioquímicas al momento del diagnóstico de hipotiroidismo en mujeres adultas. *Rev Cienc Tecnol*. 2019; 31(1):105-10.
 26. **McAninch EA, Rajan KB, Miller CH, Bianco AC.** Systemic Thyroid Hormone Status During Levothyroxine Therapy In Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/advance-article/doi/10.1210/jc.2018-01361/5074280>
 27. **Aguiar Chasipanta WG, Barquin Zambrano CR, Washington Jordán Sánchez J, Espinoza Álvarez EI, Bayas Cano AG, Vaca García MR.** Efectos del deporte sobre la glándula tiroidea. *Rev Cuba Investig Bioméd*. 2017; 36(3):0-0.
 28. **Rodríguez AP, Garcés EC, Navas MH, Villalba LGR.** Riesgo cardiovascular global y obesidad en pacientes del primer nivel de atención. *Rev Habanera Cienc Médicas*. 2022; 21(1):e4214-e4214.
 29. **Trasancos Delgado M, Casanova Moreno MdIC, Bayarre Veá DH, Navarro Despaigne D, González Casanova JM.** Riesgo Cardiovascular Global en personas con Disfunción tiroidea. Cuba. 2018.
 30. **Rojas Padilla IC, Vergara López Y, Gaviria Chavarro J.** Estimación de riesgo cardiovascular por mediciones corporales como punto a favor de la atención primaria. *Rev Cuba Med Gen Integral*. 2022; 38(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-21252022000300014&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 31. **Torresani ME, Oliva ML, Rossi ML, Echevarría C, Maffei L.** Riesgo cardiovascular según el índice cintura/talla en mujeres adultas. *Actual En Nutr*. 2014; 15(1):3-9.
 32. **López Rubio L, Tárraga López P, Rodríguez Montes J, Frías López M, Solera Albero J, Bermejo López P, et al.** Hipotiroidismo subclínico y factores de riesgo cardiovascular. *Nutr Hosp*. 2011; 26(6):1355-62.
 33. **Danzi S, Klein I.** Thyroid Disease and the Cardiovascular System. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014; 43(2):517-28.



*acompañando tu **salud***

Docencia e investigación, participación científica y renovación tecnológica.

Un laboratorio con profesionales ocupados en tu bienestar.



www.lacba.com.ar



informes@lacba.com.ar



011 4860 1000

Encontranos en:



ALMAGRO
Salguero 560

URQUIZA
Av. Álvarez Thomas 2681

PALERMO
Av. Santa Fé 3373 4 "D"

Revisión



GENOMIC INSTABILITY AS MECHANISM IN THYROID CANCER DEVELOPMENT

Jesuino de Oliveira Andrade L.¹; Correia Matos de G.²; Santana de P.R.¹; Vinhaes Bittencourt A.M.³; De Mattos Salles O.J.⁴; De Oliveira L.M.¹

¹Department of Health, Santa Cruz State University, Ilhéus, Bahia, Brazil.

²José Silveira Foundation, Salvador, Bahia, Brazil.

³School of Medicine, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil.

⁴Bahiana School of Medicine and Public Health, Salvador, Bahia, Brazil.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 11/09/2025

Revisión: 27/11/2025

Aceptado: 14/12/2025

Palabras clave:

Cáncer de tiroides

Tumorigénesis

Genómica

RESUMEN

El cáncer de tiroides emerge en un contexto de múltiples factores de riesgo que reflejan el alto potencial proliferativo inherente a las células foliculares tiroideas. Entre estos factores, la inestabilidad genómica se destaca como un mecanismo fundamental que impulsa la tumorigénesis tiroidea. Esta revisión tiene como finalidad esclarecer el papel de la inestabilidad genómica en la patogénesis del cáncer de tiroides, examinando las alteraciones moleculares y los oncogenes clave involucrados en la iniciación y progresión tumoral. Se realizó un análisis de los estudios citogenéticos y moleculares actuales para sintetizar el conocimiento acerca de las mutaciones genéticas y aberraciones cromosómicas asociadas con lesiones tiroideas benignas y malignas. La inestabilidad genómica contribuye significativamente al desarrollo tumoral tiroideo mediante la acumulación de alteraciones genéticas que afectan vías de señalización cruciales. Estas alteraciones influyen en el fenotipo tumoral y en el comportamiento a lo largo de las diferentes fases de progresión. Además, los avances en tecnologías diagnósticas han optimizado la identificación de nuevas variantes génicas y la caracterización de perfiles moleculares vinculados a fenotipos tumorales específicos de tiroides. Comprender los mecanismos moleculares subyacentes a la inestabilidad genómica proporciona insights críticos para la carcinogénesis tiroidea y resalta posibles dianas para el perfeccionamiento diagnóstico y terapéutico. Los principales oncogenes involucrados en este proceso constituyen prometedores focos de investigación futura.

ABSTRACT

Keywords:

Thyroid cancer
Tumorigenesis
Genomic

Thyroid cancer arises in the context of numerous risk factors that reflect the intrinsically high proliferative potential of thyroid follicular cells. Among these factors, genomic instability has emerged as a fundamental mechanism driving thyroid tumorigenesis. This review aims to elucidate the role of genomic instability in the pathogenesis of thyroid cancer, examining the molecular alterations and key oncogenes implicated in tumor initiation and progression. An analysis of current cytogenetic and molecular studies was conducted to synthesize the knowledge surrounding genetic mutations and chromosomal aberrations associated with both benign and malignant thyroid lesions. Genomic instability contributes significantly to thyroid tumor development through the accumulation of genetic alterations affecting crucial signaling pathways. These alterations influence tumor phenotype and behavior across different stages of progression. Moreover, advances in diagnostic technologies have improved the identification of novel gene variants and the characterization of molecular profiles linked to specific thyroid tumor phenotypes. Understanding the molecular underpinnings of genomic instability offers critical insights into thyroid carcinogenesis and highlights potential targets for diagnostic and therapeutic refinement. The principal oncogenes driving this process represent promising focal points for future research.

INTRODUCTION

Thyroid cancer, while relatively uncommon, ranks among the most prevalent malignancies of the endocrine system, accounting for approximately 1% of all new cancer diagnoses worldwide. In the United States, an estimated 44,020 new cases of thyroid cancer are projected for 2025, with an associated mortality of approximately 2,200 deaths per year attributed primarily to differentiated thyroid carcinoma (DTC). In Brazil, the incidence is estimated at approximately 7.6 cases per 100,000 population per year, with recent projections indicating several thousand new cases diagnosed annually, and mortality rates remaining relatively low but stable.^{1,2,3}

Genomic instability is recognized as a critical contributor to the multi-step process of tumorigenesis in thyroid cancer. Cytogenetic analyses have elucidated the central role of genomic instability in the initiation and progression of thyroid malignancies. The oncogenic transformation process involves the sequential activation of oncogenes alongside the inactivation of tumor suppressor genes, resulting in cumulative genetic alterations within a clonal lineage of cells and a consequent inability to regulate mitogenic signaling effectively.⁴

Genomic instability orchestrates thyroid tumorigenesis through chromosomal aberrations, microsatellite alterations, elevated mutational burden, and oncogenic structural rearrangements, collectively disrupting cellular homeostasis and enabling malignant transformation.⁵

At the cellular level, tumorigenesis in thyroid tissue is predominantly characterized by chromosomal alterations. While normal thyroid follicular cells maintain diploid chromosomal content to coordinate regulated growth and division both *in vivo* and *in vitro*, neoplastic cells frequently exhibit chromosomal aberrations, including aneuploidy, which disrupt normal cellular homeostasis. Although diploid chromosomes in normal cells may sustain damage, the cellular machinery typically initiates apoptotic pathways to eliminate damaged cells. However, cancer cells often evade apoptosis, leading to intensified chromosomal disorganization and instability.⁶

During early tumorigenesis, neoplastic thyroid cells acquire enhanced genomic instability that endows them with capabilities absent in normal cells. This progressive accumulation of genetic aberrations destabilizes key mechanisms governing the cell cycle, promoting uncontrolled proliferation and loss of growth regulation, particularly through mutations in genes regulating cell cycle checkpoints. Thyroid tumorigenesis thus represents a complex and progressive accumulation of genetic alterations driven by underlying genomic instability.^{7,8}

This article aims to elucidate the mechanistic role of genomic instability in driving thyroid tumorigenesis, exploring its impact on cell cycle dysregulation and the accumulation of pro-oncogenic chromosomal aberrations.

METHODOLOGICAL APPROACH

This narrative review synthesizes current knowledge on genomic instability mechanisms in thyroid carcinogenesis through a comprehensive examination of peer-reviewed literature spanning the period from 1990 to 2025. Searches were conducted across multiple databases including PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science. The search strategy employed combinations of Medical Subject Headings (MeSH) terms and keywords including "thyroid cancer," "genomic instability," "chromosomal aberrations," "RET/PTC rearrangements," "BRAF mutations," "tumor suppressor genes," and "thyroid tumorigenesis." Priority was given to original research articles, systematic reviews, and meta-analyses published within the last decade, supplemented by seminal earlier works that established foundational concepts in the field.

TUMORIGENESIS MECHANISM

The cell cycle comprises four sequential phases (G1, S, G2, and M) orchestrating cellular proliferation through tightly regulated molecular checkpoints governed by cyclin-dependent kinases (Cdks) and cyclins (Figure 1).^{9,10}

Surveillance checkpoints preserve genomic integrity by monitoring DNA replication fidelity and initiating repair mechanisms before progression. The G1 restriction point represents a critical regulatory node determining commitment to division or quiescence. Neoplastic transformation requires multiple cumulative genetic alterations, typically five to six successive mutations, alongside evasion of cell cycle checkpoints.¹¹ Cells initially respond to genomic damage

through cycle arrest, enabling DNA repair, or when damage proves irreparable, apoptosis eliminates affected cells.¹² Should these mechanisms fail, immune surveillance constitutes a critical defense. If neoplastic cells overcome these barriers, they clonally expand, with progressive aggressiveness depending on additional genetic alterations conferring proliferative and survival advantages.¹³

In thyroid tumorigenesis, cell cycle dysregulation plays a central pathogenic role. Aberrant Cdk5 activity facilitates ubiquitin-mediated degradation of p21, promoting uncontrolled proliferation and malignant transformation.¹⁴ Overexpression of pituitary tumor-transforming gene 1 enhances G2/M progression, driving proliferation, migration, and apoptosis resistance.¹⁵ Non-coding RNAs modulate cell cycle regulators and epithelial-mesenchymal transition, contributing to tumor progression and metastatic potential.¹⁶ Tumor expansion necessitates angiogenesis, orchestrated by vascular endothelial growth factor activation, enabling neoplastic cells to breach tissue barriers and sustain progression.¹⁷ The tumor microenvironment critically influences metastatic dissemination through stromal interactions, determining organ-specific patterns.¹⁸ Tumorigenesis thus encompasses dysregulation of genes encoding cell division proteins: oncogenes promote proliferation, whereas tumor suppressor genes enforce checkpoints and apoptosis, with neoplastic transformation requiring cumulative genomic alterations that overcome tumor-suppressive mechanisms, enabling clonal expansion, angiogenesis-dependent progression, and microenvironment-mediated metastatic dissemination (Figure 2).

Figure 1. Eukaryotic Cell Cycle: Phase Transitions and Molecular Events.

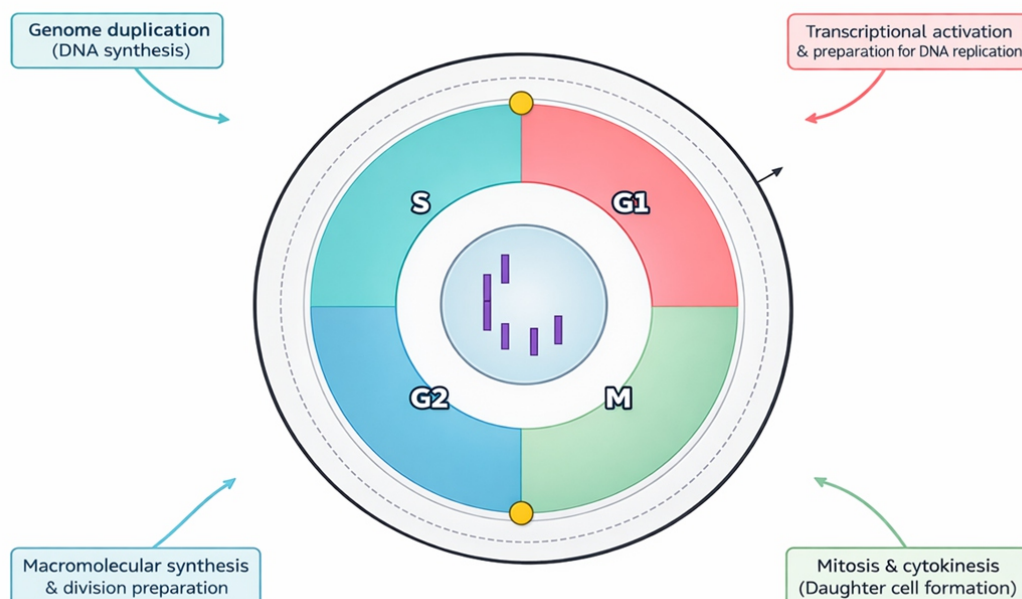
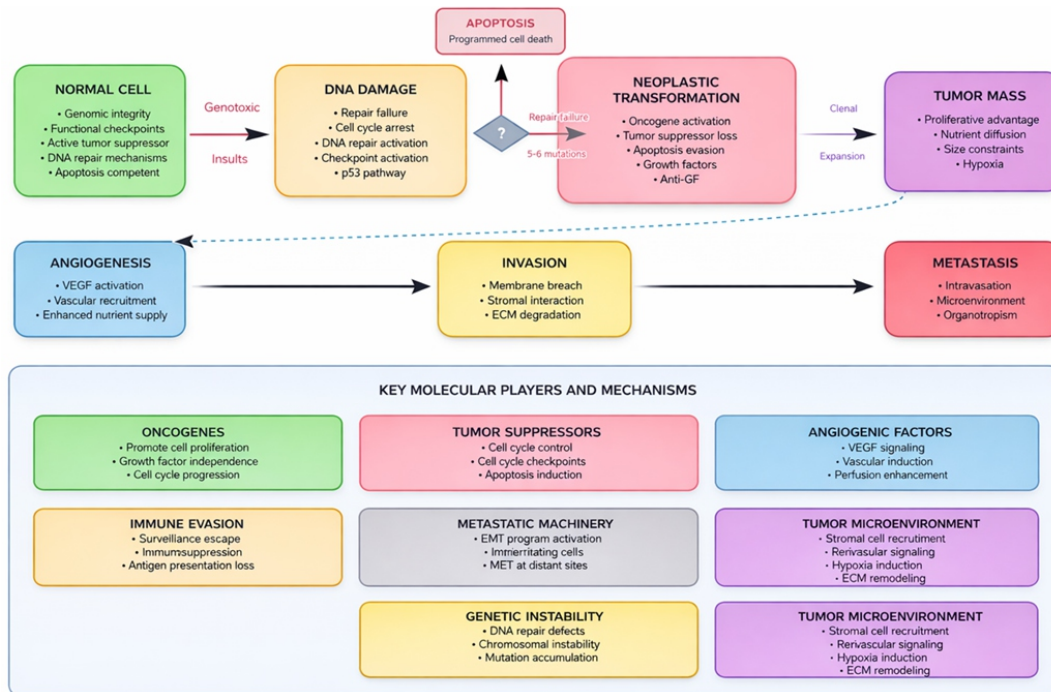


Figure 2. Molecular Mechanisms of Neoplastic Transformation and Tumor Progression



THYROID CARCINOGENESIS

Thyroid carcinogenesis represents a multifactorial process shaped by genetic predispositions, environmental exposures, and hormonal influences. Global incidence has risen over recent decades, particularly among individuals over 40 years, with approximately 5–10% of DTC cases exhibiting familial clustering through autosomal dominant inheritance with incomplete penetrance.¹⁹ Hereditary syndromes including multiple endocrine neoplasia type 2, PTEN hamartoma tumor syndrome, familial adenomatous polyposis, and Carney complex underscore germline mutations as oncogenic drivers (Figure 3).²⁰

Ionizing radiation remains the most potent environmental carcinogen directly linked to genomic instability in thyroid neoplasms.²¹ Historical cohorts from atomic bomb survivors and Chernobyl populations provide unequivocal evidence of radiation-induced carcinogenesis, particularly in children.²² Ionizing radiation induces DNA double-strand breaks that, when misrepaired, generate chromosomal rearrangements, point mutations, and persistent genomic instability. The tumor suppressor protein p53 arrests the cell cycle to facilitate repair or initiates apoptosis; however, thyroid cells surviving radiation exposure accumulate genomic alterations driving malignant transformation.²³ Post-Chernobyl studies revealed high frequencies of proto-oncogene RET/ Papillary Thyroid Carcinoma (RET/PTC) rearrangements and marked genomic instability in pediatric thyroid cancers, with loss of heterozygosity or microsatellite alterations in 31% of cases, predominantly in girls exposed before age 9 who developed more aggressive tumors.²⁴ These findings establish radiation-induced chromosomal rearrangements as a cardinal mechanism

of genomic instability in thyroid tumorigenesis, with spatial proximity of chromosomal loci during DNA damage enabling illegitimate recombination and oncogenic fusion formation. Additional risk factors modulate cancer susceptibility and histological subtypes but contribute less directly to genomic instability. Dietary iodine intake influences tumor phenotype: iodine deficiency correlates with higher follicular thyroid carcinoma (FTC) prevalence, whereas iodine sufficiency favors papillary thyroid carcinoma (PTC).²⁵ Female predominance (F:M ratio ~3:1) implicates hormonal influences,²⁶ though nodules in men exhibit higher malignancy rates and more aggressive disease.²⁷ Pre-existing benign thyroid conditions frequently precede malignancy, with Hashimoto's thyroiditis paradoxically associated with improved outcomes, potentially reflecting enhanced immune surveillance.²⁸

GENES INVOLVED IN THYROID TUMORIGENESIS

Thyroid tumorigenesis involves complex genetic alterations across multiple oncogenic pathways, with distinct patterns of genomic instability characterizing different histological subtypes. The phenotypic manifestation depends on the type and timing of genomic alterations, encompassing both spontaneous and radiation-induced neoplasms.²⁹ Genetic alterations can be categorized as either genomically "stable" events (point mutations occurring in diploid genomes) or "unstable" events (chromosomal rearrangements, fusions, and copy number alterations reflecting underlying chromosomal instability) (Figure 4).

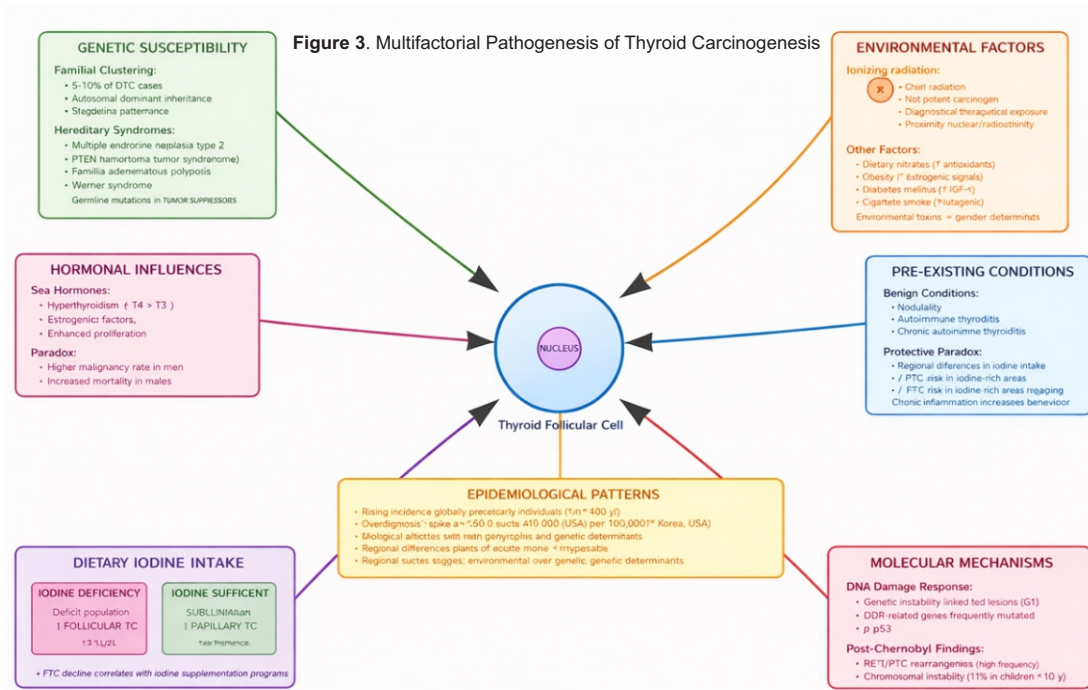
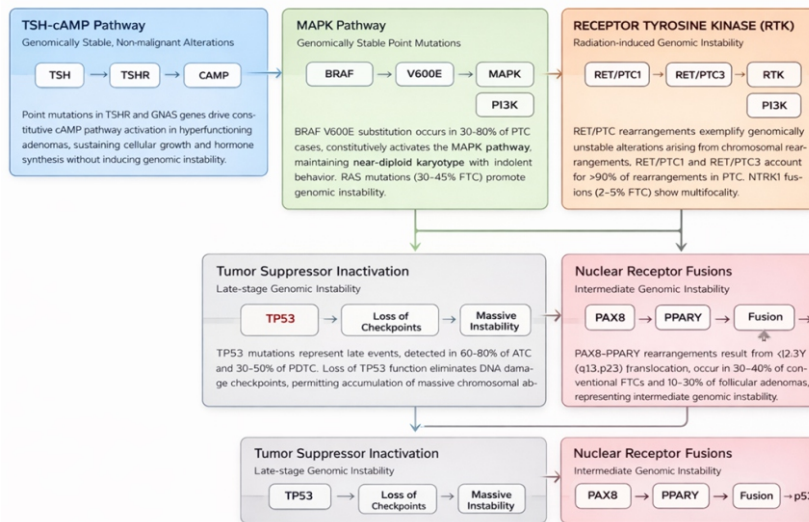


Figure 4. Pathway-organized genetic alterations in thyroid tumorigenesis



TSH-cAMP Pathway: Genomically Stable, Non-malignant Alterations

Point mutations in TSHR and GNAS genes drive constitutive cAMP pathway activation in hyperfunctioning adenomas, sustaining cellular growth and hormone synthesis without inducing genomic instability.³⁰ These mutations predominate in autonomously functioning nodules and toxic adenomas³¹ but do not predispose to malignant transformation, explaining their rarity in thyroid carcinomas. This pathway exemplifies genomically stable alterations that maintain diploid status and lack chromosomal aberrations characteristic of malignant progression.

MAPK Pathway: Genomically Stable Point Mutations

BRAF V600E substitution, a thymine-to-adenine transversion at nucleotide 1796, occurs in 30–80% of PTC cases (commonly

37–48%) and constitutively activates the MAPK pathway.^{42,43,32} Despite high oncogenic potency, BRAF-mutant PTCs typically exhibit genomic stability, maintaining near-diploid karyotypes and demonstrating indolent clinical behavior. BRAF mutations are also detected in ~29% of anaplastic thyroid carcinoma (ATC) cases, often as late events accompanying genomic instability and dedifferentiation.³³ RAS family mutations (H-RAS, K-RAS, N-RAS) represent early events in thyroid carcinogenesis, occurring in 30–45% of FTC and follicular adenomas.³⁴ Unlike BRAF, RAS mutations actively promote genomic instability, facilitating accumulation of subsequent genetic alterations and progression toward malignancy. The incidence in FTC (10.5–56.9%) exceeds that in follicular adenomas (8–48%), highlighting their role in malignant transformation of follicular phenotype neoplasms.³⁵

Receptor Tyrosine Kinase (RTK) Rearrangements: Radiation-induced Genomic Instability

RET/PTC rearrangements exemplify genomically unstable alterations arising from chromosomal rearrangements. RET/PTC1 and RET/PTC3, intrachromosomal inversions involving chromosome 10q, account for >90% of rearrangements in PTC.³⁶ These fusions juxtapose the RET tyrosine kinase domain with partner gene sequences, triggering constitutive receptor dimerization and MAPK/PI3K pathway activation.³⁷

Ionizing radiation facilitates spatial proximity of chromosomal loci during DNA damage, enabling illegitimate recombination and RET/PTC formation.³⁸ Radiation-induced PTC exhibits RET/PTC rearrangements in 29–86% of cases, with RET/PTC3 predominating in aggressive childhood tumors with short latency post-Chernobyl (~70% of cases), whereas RET/PTC1 associates with classical papillary phenotype and later onset.³⁹ RET/PTC3 confers more aggressive tumor biology, reflecting heightened genomic instability.⁴⁰ Germline RET mutations cause MEN2 variants through ligand-independent kinase activation.⁴¹

NTRK1 rearrangements (2–5% of PTC) arise from translocations juxtaposing the kinase domain with partner genes (TPM3, TPR, TFG), generating constitutively active fusion proteins.⁴² Post-Chernobyl studies identified NTRK1 rearrangements in 3.3% of cases, associated with multifocality and aggressiveness, reflecting underlying chromosomal instability.⁴³

Nuclear Receptor Fusions: Intermediate Genomic Instability

PAX8-PPAR γ rearrangements, resulting from t(2;3)(q13;p25) translocation, occur in 30–40% of conventional FTCs and 10–30% of follicular adenomas, challenging diagnostic discrimination.⁴⁴ This fusion dysregulates transcriptional programs governing differentiation and proliferation, representing an intermediate level of genomic instability between point mutations and radiation-induced rearrangements. PAX8-PPAR γ rearrangements are rare (<2%) in Hürthle cell carcinomas.⁴⁵

Tumor Suppressor Inactivation: Late-stage Genomic Instability

TP53 mutations represent late events in thyroid carcinogenesis, predominantly occurring in advanced, genomically unstable tumors. While rare in well-differentiated carcinomas, TP53 alterations are detected in 60–80% of ATC and 30–50% of PTC, serving as molecular hallmarks of dedifferentiation.⁴⁶ TP53 inactivation eliminates critical DNA damage checkpoints, permitting accumulation of chromosomal aberrations and progression to highly unstable, aggressive phenotypes. These alterations associate with loss of iodine avidity, therapeutic resistance, and reduced survival.⁴⁷

Integrated Tumor Suppressor Networks in Thyroid Tumorigenesis

Tumor suppressor gene networks integrate seamlessly with oncogenic drivers outlined in thyroid tumorigenesis, amplifying genomic instability through coordinated pathway disruptions rather than isolated gene effects.⁴⁸ Central to this network, TP53 inactivation, prevalent in 60–80% of anaplastic thyroid carcinomas and 30–50% of poorly differentiated forms, impairs DNA damage responses, enabling unchecked accumulation of mutations in genes like BRAF V600E and RAS isoforms that initiate papillary and follicular neoplasms. Concurrent loss of heterozygosity (LOH) at loci such as 11q13, 9p21 (CDKN2A/p16), 13q14 (RB1), 3p14 (FHIT), and 17p13 (TP53) fosters a cascade of chromosomal aberrations, with FTC exhibiting higher LOH frequency than genomically stable papillary subtypes.⁴⁹

Network-Level Effects and Genomic Instability

These networks exert effects at multiple scales, where TP53 dysfunction synergizes with DNA repair deficiencies to propagate errors during cell cycle checkpoints, promoting aneuploidy and RET/PTC rearrangements particularly in radiation-exposed tissues.⁵⁰ Sodium Iodide Symporter/SLC5A5 downregulation, observed in 15–30% of differentiated thyroid cancers, exemplifies network collapse as MAPK/PI3K-AKT hyperactivation, driven by upstream oncogenes, silences symporter transcription and trafficking, rendering tumors radioiodine-refractory while exacerbating dedifferentiation.⁵¹ Combined alterations, including CDH1 (16q22) LOH and RB1 loss, disrupt epithelial integrity and G1/S transition, yielding multiplicative genomic instability that shifts indolent lesions toward aggressive, metastatic phenotypes.⁵²

Clinical and Mechanistic Implications

This interconnected dysregulation underscores why PTC maintains relative stability despite RET/PTC fusions, contrasting with follicular-derived instability from multi-locus LOH, informing prognostic stratification and redifferentiation therapies targeting pathway restoration.⁵³ Overall, tumor suppressor erosion creates a permissive environment for oncogene cooperation, driving thyroid carcinogenesis progression.⁵⁴

CONCLUDING REMARKS

This analysis elucidates the pivotal role of genetic instability in the pathogenesis of thyroid neoplasms, delineating the complex network of implicated genes. Contemporary diagnostic methodologies are rapidly evolving, focusing on the identification of novel genetic alterations and the comprehensive profiling of tumor-specific molecular signatures. These advancements are directly translating into refined therapeutic strategies. The emergence of targeted gene

therapy, whether through genetic immunization, replacement of defective alleles, or reactivation of silenced tumor suppressor genes such as p53 to induce selective apoptotic pathways in malignant cells, heralds a new era of precision medicine with significantly improved treatment efficacy and patient outcomes.

Conflicts of interest: None declared.

REFERENCES

1. **Reverter JL.** Thyroid cancer. *Med Clin (Barc)*. 2025;164(8):421-428.
2. **Janovsky CCPS, Bittencourt MS, Novais MAP, Maciel RMB, Biscolla RPM, Zucchi P.** Thyroid cancer burden and economic impact on the Brazilian public health system. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(5):537-544.
3. **Global Cancer Observatory:** Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed [September 3, 2025].
4. **Fagin JA, Krishnamoorthy GP, Landa I.** Pathogenesis of cancers derived from thyroid follicular cells. *Nat Rev Cancer*. 2023;23(9):631-650.
5. **Landa I, Cabanillas ME.** Genomic alterations in thyroid cancer: biological and clinical insights. *Nat Rev Endocrinol*. 2024 Feb;20(2):93-110.
6. **Wreesmann VB, Ghossein RA, Patel SG, Harris CP, Schnaser EA, Shaha AR, et al.** Genome-wide appraisal of thyroid cancer progression. *Am J Pathol*. 2002;161(5):1549-56.
7. **Yu X, Zhang H, Zhang H, Hou C, Wang X, Gu P, Han Y, et al.** The role of epigenetic methylations in thyroid Cancer. *World J Surg Oncol*. 2024;22(1):281.
8. **Zhang J, Zheng S, Xie R, Zhang J, Chen X, Xu S.** Epigenetic control in thyroid cancer: mechanisms and clinical perspective. *Cell Death Discov*. 2025;11(1):387.
9. **Ma C, Gurkan-Cavusoglu E.** A comprehensive review of computational cell cycle models in guiding cancer treatment strategies. *NPJ Syst Biol Appl*. 2024;10(1):71.
10. **Rega C, Tsitsa I, Roumeliotis TI, Krystkowiak I, Portillo M, Yu L, Vorhauser J, et al.** High resolution profiling of cell cycle-dependent protein and phosphorylation abundance changes in non-transformed cells. *Nat Commun*. 2025;16(1):2579.
11. **Dong X, Jin C, Chen D, Chen Y, Ye ZQ, Zhang X, et al.** Genomic Instability-Related LncRNA Signature Predicts the Prognosis and Highlights LINC01614 Is a Tumor Microenvironment-Related Oncogenic lncRNA of Papillary Thyroid Carcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:737867.
12. **Trivedi V, Noronha V, Bal M, Chandrani P, Poojary D, Saldanha E, et al.** Comprehensive Genomic Profiling of Anaplastic Thyroid Cancer Identifies Alterations in THRA, a Potential Modifier of Cellular Plasticity. *JCO Glob Oncol*. 2025;11:e2400610.
13. **García-Quispes WA, Pastor S, Galofré P, Biarnés J, Castell J, Velázquez A, et al.** Possible role of the WDR3 gene on genome stability in thyroid cancer patients. *PLoS One*. 2012;7(9):e44288.
14. **Tung MC, Oner M, Soong SW, Cheng PT, Li YH, Chen MC, et al.** CDK5 targets p21CIP1 to regulate thyroid cancer cell proliferation and malignancy in patients. *Mol Med Rep*. 2025;32(1):182.
15. **Wang J, Guo C, Cao J, Li L.** The regulatory role of PTTG1 in proliferation and migration of thyroid cancer. *Discov Oncol*. 2025;16(1):612.
16. **Zhao R, Tian J, Peng J, Ma R, Fu S.** The regulatory network of epithelial-mesenchymal transition-associated non-coding RNAs in thyroid cancer: molecular mechanisms, clinical implications, and therapeutic strategies. *Front Oncol*. 2025;15:1592467.
17. **Rigual NR, Anderson GR, Loree TR, Wiseman S, Alrawi S, Stoler DL.** Molecular prognosticators and genomic instability in papillary thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2005;115(8):1479-85.
18. **Shahedian B, Shi Y, Zou M, Farid NR.** Thyroid carcinoma is characterized by genomic instability: evidence from p53 mutations. *Mol Genet Metab*. 2001;72(2):155-63.
19. **Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM.** Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017;317(13):1338-1348.
20. **Pilarski R.** PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: A Clinical Overview. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6):844.
21. **Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al.** Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610.
22. **Saenko V, Mitsutake N.** Radiation-Related Thyroid Cancer. *Endocr Rev*. 2024;45(1):1-29.
23. **Jargin S.** Thyroid Cancer After Chernobyl: Re-Evaluation Needed. *Turk Patoloji Derg*. 2021;37(1):1-6.
24. **Dashzeveg N, Yogosawa S, Yoshida K.** Transcriptional induction of protein kinase C delta by p53 tumor suppressor in the apoptotic response to DNA damage. *Cancer Lett*. 2016;374(1):167-174.
25. **Richter HE, Lohrer HD, Hieber L, Kellerer AM, Lengfelder E, Bauchinger M.** Microsatellite instability and loss of heterozygosity in radiation-associated thyroid carcinomas of Belarussian children and adults. *Carcinogenesis*. 1999;20(12):2247-52.
26. **Zimmermann MB, Galetti V.** Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Res*. 2015;8:8.
27. **Barrea L, Gallo M, Ruggeri RM, Giacinto PD, Sesti F, Prinzi N, et al.** Nutritional status and follicular-derived thyroid cancer: An update. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(1):25-59.
28. **Remer LF, Lee CI, Picado O, Lew JI.** Sex Differences in Papillary Thyroid Cancer. *J Surg Res*. 2022;271:163-170.
29. **Jankovic B, Le KT, Hershman JM.** Clinical Review:

- Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):474-82.
30. **Maenhaut C, Roger PP, Reuse S, Dumont JE.** Activation of the cyclic AMP cascade as an oncogenic mechanism: the thyroid example. *Biochimie.* 1991;73(1):29-36.
 31. **Bolger GB.** The cAMP-signaling cancers: Clinically divergent disorders with a common central pathway. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1024423.
 32. **Palos-Paz F, Perez-Guerra O, Cameselle-Teijeiro J, Rueda-Chimeno C, Barreiro-Morandeira F, Lado-Abeal J et al.** Prevalence of mutations in TSHR, GNAS, PRKARIA and RAS genes in a large series of toxic thyroid adenomas from Galicia, an iodine-deficient area in NW Spain. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(5):623-31.
 33. **Gan X, Shen F, Deng X, Feng J, Lu J, Cai W, et al.** Prognostic implications of the BRAF-V600E mutation in papillary thyroid carcinoma based on a new cut-off age stratification. *Oncol Lett.* 2020;19(1):631-640.
 34. **Rashid M, Agarwal A, Pradhan R, George N, Kumari N, Sabaretnam M, et al.** Genetic Alterations in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(4):480-485.
 35. **Xing M.** Clinical utility of RAS mutations in thyroid cancer: a blurred picture now emerging clearer. *BMC Med.* 2016;14:12.
 36. **Odate T, Oishi N, Vuong HG, Mochizuki K, Kondo T.** Genetic differences in follicular thyroid carcinoma between Asian and Western countries: a systematic review. *Gland Surg.* 2020;9(5):1813-1826.
 37. **Santoro M, Melillo RM, Fusco A.** RET/PTC activation in papillary thyroid carcinoma: European Journal of Endocrinology Prize Lecture. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(5):645-53.
 38. **Kim DW, Hwang JH, Suh JM, Kim H, Song JH, Hwang ES, et al.** RET/PTC (rearranged in transformation/papillary thyroid carcinomas) tyrosine kinase phosphorylates and activates phosphoinositide-dependent kinase 1 (PDK1): an alternative phosphatidylinositol 3-kinase-independent pathway to activate PDK1. *Mol Endocrinol.* 2003;17(7):1382-94.
 39. **Bounacer A, Wicker R, Schlumberger M, Sarasin A, Suárez HG.** Oncogenic rearrangements of the ret proto-oncogene in thyroid tumors induced after exposure to ionizing radiation. *Biochimie.* 1997;79(9-10):619-23.
 40. **Ciampi R, Giordano TJ, Wikenheiser-Brokamp K, Koenig RJ, Nikiforov YE.** HOOK3-RET: a novel type of RET/PTC rearrangement in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14(2):445-52.
 41. **Sisdelli L, Cordioli MIV, Vaisman F, Monte O, Longui CA, Cury AN, et al.** A Multifocal Pediatric Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) Harboring the AGK-BRAF and RET/PTC3 Fusion in a Mutually Exclusive Pattern Reveals Distinct Levels of Genomic Instability and Nuclear Organization. *Biology (Basel).* 2021;10(2):125.
 42. **Krampitz GW, Norton JA.** RET gene mutations (genotype and phenotype) of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2014;120(13):1920-31.
 43. **Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S.** Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol.* 2019;32(1):147-153.
 44. **Lado-Abeal J, Castro-Piedras I, Palos-Paz F, Labarta-Aizpún JI, Albero-Gamboa R.** A family with congenital hypothyroidism caused by a combination of loss-of-function mutations in the thyrotropin receptor and adenylate cyclase-stimulating G alpha-protein subunit genes. *Thyroid.* 2011;21(2):103-9.
 45. **Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, Chen CJ, Mueller E, Spiegelman BM, et al.** PAX8-PPARgamma fusion oncogene in human thyroid carcinoma [corrected]. *Science.* 2000;289(5483):1357-60.
 46. **Ganly I, Ricarte Filho J, Eng S, Ghossein R, Morris LG, Liang Y, et al.** Genomic dissection of Hurthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):E962-72.
 47. **Kastenhuber ER, Lowe SW.** Putting p53 in Context. *Cell.* 2017;170(6):1062-1078.
 48. **Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, Hartmaier R, Deaver KE, Davis S, et al.** Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin Cancer Res.* 2018;24(13):3059-3068.
 49. **Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Spenziello M.** Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:102.
 50. **Xu B, Ghossein R.** Genomic Landscape of poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Endocr Pathol.* 2016;27(3):205-12.
 51. **Elisei R, Romei C, Vorontsova T, Cosci B, Veremeychik V, Kuchinskaya E, et al.** RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3211-6.
 52. **Ravera S, Reyna-Neyra A, Ferrandino G, Amzel LM, Carrasco N.** The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Molecular Physiology and Preclinical and Clinical Applications. *Annu Rev Physiol.* 2017;79:261-289.
 53. **Buffet C, Wassermann J, Hecht F, Leenhardt L, Dupuy C, Groussin L, et al.** Redifferentiation of radioiodine-refractory thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer.* 2020;27(5):R113-R132.
 54. **Kunstman JW, Juhlin CC, Goh G, Brown TC, Stenman A, Healy JM, et al.** Characterization of the mutational landscape of anaplastic thyroid cancer via whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet.* 2015;24(8):2318-29.



Signifor® LAR
(pasireotida) para suspensión inyectable

Ganemos tiempo en el control de la acromegalia

❖ Signifor® LAR controla los niveles de IGF-1 y GH, logrando reducciones sostenidas a largo plazo¹⁻⁴

❖ Signifor® LAR controla el crecimiento tumoral en la mayoría de pacientes⁵

❖ Signifor® LAR mejora una amplia gama de síntomas asociados con la acromegalia y la calidad de vida³⁻⁶

❖ Signifor® LAR tiene un perfil de tolerabilidad bien establecido¹⁻³

1. Signifor® LAR Información para prescribir ANMAT 2. Gadelha MR et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2(11):875-84. 3. Colao A et al. Eur J Endocrinol 2020;182:583-94. 4. Gadelha M, et al. J Clin Endocrinol Metab 2023;108:e1571-9. 5. Colao A, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Mar;99(3):791-9. 6. Gadelha MR et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2(11):875-884. Supplementary appendix.

Uso exclusivo de profesionales de la salud. Titular: RECORDATI RARE DISEASES SARL, Francia.

Representante en Argentina: BIOHOPE PHARMACEUTICAL S.A. Ezeccano N° 3.350/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina Director Técnico: Javier Martinelli Massa, Farmacéutico

Para consultar el prospecto, escanear este código QR.

AR-SIG-0011



Revisión



FÁRMACOS DE ARNip EN LA OBESIDAD: UNA REVOLUCIÓN TERAPÉUTICA CON ENFOQUE EN LA SALUD METABÓLICA

REYNA-VILLASMIL E.*¹, MEJIA-MONTILLA J.²¹ Departamento de investigación aplicada. Biomedical Advancements and Life-Saving Care Knowledge (Balck), Zurich, Suiza.² Departamento de datos y análisis clínico. Biomedical Advancements and Life-Saving Care Knowledge (Balck), Zurich, Suiza.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 20/07/2025

Revisión: 25/07/2025

Aceptado: 05/03/2026

Palabras clave:

Obesidad

ARNip

silenciamiento génico

salud metabólica

nanopartículas

RESUMEN

La obesidad, una crisis sanitaria global, demanda estrategias terapéuticas innovadoras que superen las limitaciones de los enfoques convencionales, caracterizados por su baja adherencia y efectos adversos. Los fármacos basados en ARN de interferencia pequeña (ARNip) emergen como una solución revolucionaria al silenciar con alta precisión genes patogénicos a nivel postranscripcional. Esta tecnología permite la modulación directa de las complejas vías multifactoriales involucradas en la obesidad, inaugurando una nueva era para su tratamiento. Candidatos prometedores como WVE-007 y ARO-ALK7 han demostrado inducir una pérdida selectiva de tejido adiposo, preservando simultáneamente la masa muscular magra. Esto redefine el éxito terapéutico más allá de la mera reducción de peso, hacia una mejora integral de la salud metabólica y la composición corporal. Si bien desafíos como la inestabilidad molecular, la baja biodisponibilidad y los efectos fuera del objetivo son significativos, los avances en sistemas de administración, como las nanopartículas lipídicas y los conjugados de N-acetilgalactosamina, están superando estas barreras. Estos métodos innovadores optimizan la entrega farmacológica y facilitan combinaciones sinérgicas con terapias existentes. El continuo desarrollo de fármacos ARNip consolida su potencial transformador para ofrecer soluciones más eficaces, seguras y personalizadas contra la obesidad. El objetivo de esta revisión es analizar el potencial de los fármacos ARNip para revolucionar el tratamiento de la obesidad, enfatizando su capacidad para mejorar de manera integral la salud metabólica y la composición corporal.

ABSTRACT

Keywords:

Obesity
siRNA
gene silencing
metabolic health
nanoparticles

Obesity, a global health crisis, demands innovative therapeutic strategies to overcome the limitations of conventional approaches, which are characterized by low adherence and adverse effects. Drugs based on small interfering RNA (siRNA) are emerging as a revolutionary solution by precisely silencing pathogenic genes at the post-transcriptional level. This technology enables the direct modulation of the complex, multifactorial pathways involved in obesity, ushering in a new era for its treatment. Promising candidates such as WVE-007 and ARO-ALK7 have shown to induce selective adipose tissue loss while simultaneously preserving lean muscle mass. This redefines therapeutic success beyond mere weight reduction, moving towards a comprehensive improvement in metabolic health and body composition. While challenges like molecular instability, low bioavailability, and off-target effects are significant, advancements in delivery systems, such as lipid nanoparticles and N-acetylgalactosamine conjugates, are overcoming these barriers. These innovative methods optimize drug delivery and facilitate synergistic combinations with existing therapies. The continuous development of siRNA-based drugs solidifies their transformative potential to offer more effective, safer, and personalized solutions against obesity. The objective of this review is to thoroughly analyze the potential of siRNA drugs to revolutionize obesity treatment, emphasizing their capacity for integrated improvement of metabolic health and body composition.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica de dimensión global, caracterizada por la acumulación excesiva de tejido adiposo y severas alteraciones metabólicas. Esta patología se asocia con un riesgo significativamente mayor de desarrollar comorbilidades graves como la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y diversos tipos de cáncer⁽¹⁾. El aumento sostenido de su prevalencia resalta la necesidad urgente de implementar estrategias terapéuticas innovadoras y más efectivas.

Los enfoques actuales para el manejo de la obesidad incluyen modificaciones del estilo de vida y farmacoterapia, presentan limitaciones importantes. Entre los principales retos se encuentran la baja adherencia del paciente, la aparición frecuente de efectos adversos y la dificultad para intervenir eficazmente sobre las complejas vías multifactoriales que subyacen a la enfermedad⁽¹⁾. Un aspecto crítico es que muchos fármacos orales, al suprimir el apetito y favorecer la reducción ponderal, también tienden a reducir la masa muscular magra, afectando negativamente la composición corporal y la salud metabólica general⁽²⁾. Por ello, existe una creciente demanda de intervenciones que promuevan una pérdida de peso sostenible acompañada de beneficios metabólicos integrales.

En este escenario, las plataformas de silenciamiento génico, particularmente las basadas en ARN de interferencia pequeña (ARNip), emergen como una estrategia terapéutica disruptiva y prometedora. El ARNip logra silenciar genes patogénicos a

nivel postranscripcional, ofreciendo un enfoque altamente focalizado para enfermedades complejas como la obesidad⁽³⁾. Estas terapias representan un avance significativo al permitir la modulación genética y molecular precisa de los factores subyacentes a la enfermedad.

El objetivo de esta revisión es analizar a profundidad el potencial de los fármacos basados en ARNip para revolucionar el tratamiento de la obesidad, con un enfoque particular en su capacidad para mejorar de manera integral la salud metabólica y la composición corporal.

FUNDAMENTOS DE ARN DE INFERENCIA PEQUEÑO Y ARN DE INTERFERENCIA

El ARN de interferencia (ARNi) es un mecanismo biológico fundamental que utiliza moléculas de ARN para inhibir la expresión génica, regulando la actividad celular mediante la modulación de la estabilidad y traducción del ARNm. Este proceso se inicia cuando la enzima Dicer fragmenta el ARN bicatenario en pequeñas moléculas de ARNip, típicamente de 21 a 23 nucleótidos de longitud⁽⁴⁾.

Una vez formado, el ARNip se separa en una hebra guía y una hebra pasajera⁽⁵⁾. Posteriormente, la hebra guía se incorpora al complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC). Este complejo, con la ayuda de la proteína Argonaute 2, reconoce y se une al ARNm diana con alta complementariedad, que lleva a la escisión o degradación del ARNm. Esto resulta en el silenciamiento parcial de la expresión génica, lo cual reduce su

expresión sin eliminarla completamente, minimizando así el riesgo de efectos adversos graves⁽⁴⁾.

Tanto los ARNip como los microARN (miRNA) son componentes clave del ARNi y regulan la expresión génica a través de moléculas pequeñas⁽⁴⁾. Sin embargo, difieren en su estructura y función. Los ARNip suelen ser ARN bicatenarios de 21 a 23 nucleótidos, producidos mediante síntesis química o transcripción endógena, y promueven la degradación del ARNm gracias a su elevada complementariedad con este^(4,6). Por otro lado, los miRNA, de 21 a 25 nucleótidos, se expresan de forma ubicua en células eucariotas y presentan estructuras en forma de bucle. Estos regulan la expresión génica principalmente mediante la inhibición de la traducción y, en algunos casos, pueden inducir la escisión del ARNm, aunque su complementariedad con el objetivo suele ser incompleta. Los miRNA derivan de pre-miARN procesados por Dicer tras su exportación nuclear, aunque también existen rutas no canónicas de biogénesis⁽⁴⁾. Comprender estas diferencias es crucial para el diseño y aplicación de terapias de silenciamiento génico.

DIANAS TERAPÉUTICAS Y VÍAS PARA LA OBESIDAD A TRAVÉS DE ARN DE INFERENCIA PEQUEÑO

La obesidad, dada su compleja naturaleza multifactorial, requiere estrategias terapéuticas diversificadas. En este escenario, los fármacos basados en ARNip ofrecen ventajas significativas al permitir la modulación específica de genes y vías biológicas clave involucradas en la acumulación de tejido adiposo, el gasto energético y las alteraciones metabólicas.

Uno de los objetivos más estudiados es el gen FTO, asociado con la masa grasa y la obesidad. Identificado mediante estudios de asociación del genoma completo por su estrecha relación con fenotipos metabólicos adversos, también vinculado con ciertos tipos de cáncer, su sólida y bien documentada relación con la obesidad lo convierte en un objetivo prometedor para estrategias de silenciamiento génico⁽⁷⁾. La regulación de su expresión mediante fármacos ARNip podría intervenir en vías metabólicas críticas para el control del peso corporal.

Actualmente, se investigan terapias génicas duales basadas en nanopartículas lipídicas (LNP) con orientación hepática. Un ejemplo es la combinación de ARNip dirigido contra la dipeptidil peptidasa-4 (siDPP-4) con ARNm codificante de interleucina-27 (mIL-27). El silenciamiento de DPP-4 busca preservar hormonas incretinas clave como el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP), mejorando así la homeostasis glucémica y la sensación de saciedad. Simultáneamente, el mIL-27 activa biomarcadores termogénicos, incluyendo el coactivador 1 alfa del receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas, el receptor alfa activado por proliferadores de peroxisomas y la proteína desacoplante 1 (termogenina), induciendo la diferenciación adipocitaria y la activación metabólica. En modelos animales con obesidad inducida por dieta (DIO), esta intervención redujo el peso corporal en un 21% y mejoró la sensibilidad a la insulina⁽¹⁾, evidenciando efectos sinérgicos en el tratamiento de la obesidad.

Varias plataformas de ARNip se destacan por su potencial:

- WVE-007: este ARNip conjugado con N-acetilgalactosamina (GalNAc) silencia el ARNm de inhibina βE (INHBE), el cual codifica la activina E, una proteína hepática que inhibe la lipólisis. Su silenciamiento restaura la degradación de grasa, asociándose con menor adiposidad, disminución de triglicéridos y reducción del riesgo cardiometabólico⁽⁸⁾. En ratones DIO tratados, se observó una reducción del 9% en el peso corporal, 40% en grasa visceral y 43% en el tamaño de adipocitos, acompañada de preservación de la musculatura del cuádriceps y una disminución del 68% en la infiltración de macrófagos activados⁽⁹⁾. Otro ARNip hepático similar logró reducir el peso en un 19% y la masa grasa en un 22%, manteniendo la masa magra⁽¹⁰⁾. Ambos productos promueven una lipólisis efectiva y mejoran la salud metabólica⁽⁸⁾.
- ARO-ALK7: este ARNip silencia el gen ALK7, una quinasa específica del tejido adiposo que favorece el almacenamiento de grasa y regula la homeostasis energética. Estudios genéticos han vinculado una mayor actividad de ALK7 con una distribución adiposa favorable y menor incidencia de complicaciones metabólicas. En modelos animales DIO, ARO-ALK7 redujo el aumento de peso en un 39%, la masa grasa en un 50% y preservó la masa magra⁽¹⁰⁾. Esta representa la primera terapia ARNip dirigida específicamente a genes del tejido adiposo, constituyendo un avance significativo en la administración localizada de fármacos⁽¹¹⁾.
- Plataforma dual CCT-217: Utiliza ARNip para activar la grasa beige y aumentar el gasto energético, promoviendo así una pérdida selectiva de grasa y la preservación de masa muscular. En modelos DIO tratados durante 20 días, se observó una reducción del 26% en peso corporal, 60% en grasa visceral y un aumento del 25% en masa magra. Células humanas diferenciadas mostraron un incremento de marcadores termogénicos a las 72 horas. Además, se evidenció la reversión completa de la esteatosis hepática, mejora del perfil lipídico y mayor sensibilidad a la insulina⁽²⁾.

Investigaciones recientes también evalúan nanopartículas destinadas a rutas intestinales relacionadas con la obesidad. Un sistema basado en copolímero de poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), polietilenglicol (PEG) y quitosano libera ARNip dirigido contra la Esterol O-Aciltransferasa 2 (SOAT2) intestinal. Esta enzima regula la absorción de ácidos grasos; su inhibición disminuye la captación lipídica mediante degradación de CD36 en enterocitos. Este enfoque local ofrece una vía innovadora para controlar la obesidad mediante la modulación intestinal de lípidos⁽¹²⁾.

Aunque no clasificada como ARNip, la terapia génica AAV8-fat-1 representa una alternativa viable. Este vector viral modula la proporción ω-6:ω-3 de ácidos grasos, disminuyendo tanto la adiposidad como la disfunción metabólica. En ratones con dieta

hipercalórica, redujo el peso corporal y la adiposidad a las 28 semanas, y disminuyó el tamaño de los adipocitos a las 52 semanas, mostrando efectos protectores frente a osteoartritis y alteraciones metabólicas⁽¹³⁾.

La farmacoterapia para la obesidad se orienta actualmente hacia la mejora de la composición corporal y la salud metabólica, más allá de la simple reducción ponderal. A diferencia de los enfoques tradicionales que afectan negativamente la masa muscular, terapias como WVE-007, ARO-INHBE, ARO-ALK7 y CCT-217 promueven la pérdida selectiva de grasa con preservación muscular⁽²⁾. Por ejemplo, ARO-ALK7 potencia la acción de la tirzepatida, atenuando la pérdida muscular⁽¹⁰⁾. Esta redefinición terapéutica favorece estrategias que combinan el control ponderal y la corrección de disfunciones metabólicas mediante el silenciamiento génico con ARNip.

La integración de ARNip con tratamientos convencionales es una tendencia creciente. Los desarrolladores exploran activamente su incorporación en esquemas terapéuticos establecidos. WVE-007 se evalúa como monoterapia, como adyuvante a agonistas de GLP-1 y para el mantenimiento tras la interrupción del tratamiento⁽⁸⁾. De manera similar, ARO-ALK7 y ARO-INHBE, en combinación con tirzepatida o semaglutida, han logrado mayor pérdida de peso y efectos prolongados^(9,10). Así, los ARNip se posicionan como complementos valiosos y nuevos paradigmas en el tratamiento y mantenimiento a largo plazo de la obesidad.

DESAFÍOS EN EL DESARROLLO DE FÁRMACOS DE ARNIP PARA LA OBESIDAD

A pesar de su gran potencial, el desarrollo y la aplicación clínica de fármacos basados en ARNip enfrentan varios desafíos significativos.

Uno de los principales obstáculos es la inestabilidad intrínseca del ARNip en fluidos biológicos, especialmente en sangre. Tras la administración, las moléculas son rápidamente degradadas por nucleasas séricas, enzimas que escinden los enlaces fosfodiéster del ARN⁽¹⁴⁾. Esta degradación enzimática limita la llegada del ARNip a las células diana, reduciendo drásticamente su vida media in vivo y comprometiendo su eficacia terapéutica⁽¹⁵⁾.

Además, la naturaleza hidrofílica y el bajo peso molecular del ARNip favorecen su eliminación renal acelerada⁽¹⁴⁾. Este aclaramiento rápido disminuye significativamente su biodisponibilidad, ya que solo una fracción mínima logra alcanzar los tejidos o células objetivo. Esto conlleva a la necesidad de administrar dosis elevadas o múltiples aplicaciones para mantener la efectividad del tratamiento.

Aunque el ARNip está diseñado para reconocer secuencias específicas de ARNm, pueden ocurrir efectos fuera del objetivo (off-target effects) debido a homología parcial con ARNm no diana^(14,16). Estas interacciones no deseadas pueden inhibir genes esenciales, comprometiendo la especificidad terapéutica y generando respuestas inmunitarias adversas. Adicionalmente,

los sistemas de entrega —como los lípidos catiónicos o polímeros— pueden inducir inflamación, citotoxicidad o activar rutas inmunes al alterar las membranas celulares⁽¹⁴⁾. La inmunogenicidad de los ácidos nucleicos exógenos continúa siendo un desafío crítico en el desarrollo farmacológico, requiriendo estrategias específicas de mitigación⁽¹⁷⁾.

Para ejercer su función, el ARNip debe atravesar la membrana celular y alcanzar el citoplasma, donde se incorpora al complejo RISC. Sin embargo, su hidrofiliidad y tamaño molecular dificultan esta penetración. La mayoría de las moléculas permanecen fuera de las células o son degradadas en endosomas tras la internalización⁽¹⁴⁾. Se estima que menos del 1% del ARNip internalizado logra escapar del endosoma y alcanzar el citoplasma, lo cual constituye un cuello de botella significativo para su acción terapéutica⁽¹⁵⁾.

La vía de administración también presenta desafíos específicos. Aunque la vía oral es preferida por su comodidad, su aplicación está limitada debido a la baja estabilidad gástrica y la permeabilidad reducida del epitelio intestinal. Las inyecciones subcutáneas, que evitan el metabolismo hepático de primer paso, enfrentan una rápida fagocitosis por células inmunitarias cuando los vectores genéticos son excesivamente lipofílicos o voluminosos⁽¹⁸⁾. Por otro lado, la administración intravenosa garantiza una distribución sistémica, pero incrementa el riesgo de efectos fuera del objetivo si no se logra una localización precisa⁽¹⁹⁾.

Estos retos están interrelacionados: la degradación enzimática afecta la biodisponibilidad y favorece el aclaramiento renal, mientras que la limitada penetración celular incrementa la exposición sistémica y los efectos inespecíficos. Por lo tanto, soluciones aisladas resultan insuficientes; se requiere un enfoque integral que combine mejoras en la estabilidad molecular, direccionamiento específico y eficiencia en la entrega intracelular. Las plataformas que protegen el ARNip y facilitan su acceso y liberación en el citoplasma podrían mitigar los efectos fuera del objetivo y optimizar su eficacia, evidenciando la necesidad de vectores multifuncionales.

El concepto de seguridad en terapias basadas en ARNi ha evolucionado, trascendiendo la toxicidad aguda inicial. En las etapas tempranas, las preocupaciones se centraban en la toxicidad directa del ARNip y de sus sistemas de entrega. Sin embargo, el debate actual incluye los efectos fuera del objetivo y la inmunogenicidad, que ha generado una comprensión más compleja del perfil de seguridad⁽¹⁴⁾. El silenciamiento génico inespecífico, capaz de interferir con genes esenciales, representa una amenaza crítica para la integridad del paciente⁽¹⁶⁾. Este nuevo paradigma exige que el éxito terapéutico se base en la eficacia farmacológica, en la modulación precisa de la expresión génica y en la gestión controlada de la respuesta inmunológica. En este sentido, el uso de herramientas computacionales para mitigar efectos fuera del objetivo, junto con el desarrollo de sistemas de entrega no virales de baja inmunogenicidad, representa un estándar integral de seguridad^(5,20).

SISTEMAS Y SOLUCIONES DE ENTREGA AVANZADOS DEL ARNip

Superar los desafíos en la administración de ARNip es fundamental para su éxito terapéutico. Los investigadores han desarrollado estrategias avanzadas que incluyen modificaciones químicas, nanopartículas sofisticadas y conjugación con ligandos dirigidos, optimizando así su estabilidad, biodisponibilidad y especificidad.

Las modificaciones químicas desempeñan un papel crucial en el diseño del ARNip, ya que mejoran su estabilidad estructural frente a la degradación enzimática, optimizan sus propiedades farmacocinéticas y reducen los efectos no deseados⁽¹⁴⁾. Modificaciones en el grupo 2'-hidroxilo de la ribosa, como las sustituciones con 2'-O-metilo (2'-OMe), 2'-fluoro (2'-F) y la incorporación de ácidos nucleicos bloqueados (LNA), incrementan la resistencia del ARNip frente a nucleasas y prolongan su vida media. Estas alteraciones también mejoran la afinidad por el ARNm diana, potenciando la eficiencia del silenciamiento génico. Un ejemplo representativo es el patisiran, medicamento aprobado por la FDA que incorpora la modificación 2'-OMe en su diseño molecular⁽¹⁹⁾.

La introducción de enlaces fosforotioato, en los cuales un oxígeno no puenteante es sustituido por azufre, aumenta significativamente la resistencia enzimática⁽⁴⁾. Esta modificación extiende la circulación sistémica del ARNip, mejora su biodisponibilidad y contribuye a mitigar su aclaramiento renal acelerado. Asimismo, las alteraciones estructurales en las bases y el uso de nucleótidos sintéticos permiten ajustar las propiedades funcionales del ARNip, incrementando su selectividad terapéutica y reduciendo el riesgo de silenciamiento génico fuera del objetivo⁽¹⁴⁾. Por ejemplo, la modificación con formamida, que inhibe los enlaces de hidrógeno en la región 5' del ARNip, limita interacciones no deseadas y optimiza el perfil de seguridad⁽²¹⁾. En conjunto, estas modificaciones químicas constituyen un pilar esencial para dotar al ARNip de la estabilidad necesaria para desempeñar su función biológica sin comprometer su capacidad de carga en el complejo RISC⁽¹⁴⁾.

Las LNP representan una plataforma de administración altamente efectiva para terapias con ARNip. Estas formulaciones multicomponentes, con un tamaño aproximado de 100 nanómetros, encapsulan y protegen las moléculas de ARNip frente a la degradación enzimática hasta su entrega en los tejidos diana. Las LNP contienen cuatro componentes clave: lípidos ionizables (facilitan la liberación del ARNip en el citoplasma), colesterol (estabilidad y fusión con membranas), fosfolípidos auxiliares (estabilidad) y lípidos pegilados (prolongan la circulación sistémica)⁽¹⁴⁾. La afinidad hepática de las LNP, mediada por la apolipoproteína E (apoE) y el receptor de LDL en hepatocitos, garantiza una entrega eficiente. Estas nanopartículas han sido empleadas exitosamente en las vacunas de ARNm contra COVID-19, evidenciando su versatilidad⁽²²⁾.

La conjugación de ligandos es otra estrategia efectiva para dirigir las moléculas de ARNip o sus sistemas de transporte

hacia células u órganos específicos. Esta técnica emplea ligandos conjugados que se unen a receptores sobreexpresados en la superficie celular, desencadenando la endocitosis mediada por receptores⁽¹⁴⁾. Entre los ligandos utilizados se encuentran péptidos, anticuerpos, aptámeros, azúcares y pequeñas moléculas, todos seleccionados por su alta afinidad hacia receptores celulares específicos.

Un ejemplo destacado es la GalNAc, un azúcar que se une con alta afinidad al receptor de asialoglicoproteína (ASGPR) presente en hepatocitos⁽¹⁴⁾. Esta interacción facilita la internalización eficiente del ARNip mediante endocitosis mediada por receptores. La eficacia de esta estrategia se potencia con configuraciones multivalentes, como los conjugados trivalentes que incorporan tres unidades de GalNAc en una única estructura de ARNip. Estos fármacos suelen administrarse por vía subcutánea y se están aplicando con éxito en terapias contra la obesidad⁽²²⁾.

El 2'-O-hexadecil (C16) es una cadena lipídica corta que se conjuga al ARNip para conferirle propiedades lipofílicas. Esta modificación mejora la interacción del ARNip con las membranas celulares y facilita su absorción en tejidos extrahepáticos, tales como el sistema nervioso central, los pulmones y los ojos. En neuroterapias, los conjugados C16 se administran mediante inyección intratecal, optimizando así su biodisponibilidad en el entorno espinal⁽²²⁾.

El principal desafío para la eficacia terapéutica del ARNip es el limitado escape desde los endosomas hacia el citoplasma, estimándose que menos del 1% del ARNip internalizado alcanza su sitio de acción⁽¹⁵⁾. Para superar esta limitación, se han desarrollado estrategias innovadoras. Los polímeros y péptidos sensibles al pH cambian su conformación o se activan al encontrarse en el ambiente ácido del endosoma⁽¹⁴⁾. Esta reacción provoca la desestabilización de la membrana endosomal, favoreciendo la liberación intracelular del ARNip.

Los péptidos ricos en histidina inducen una hinchazón osmótica mediante la protonación de sus residuos en el entorno endosomal, acumulando protones y agua y generando presión que provoca la ruptura de la membrana, facilitando así el escape del ARNip hacia el citoplasma. Los péptidos fusogénicos y los mecanismos inspirados en proteínas virales imitan la fusión de membranas propia de las infecciones virales, mejorando el escape endosomal y superando esta barrera crucial en terapias basadas en ARNip⁽¹⁴⁾.

Otros sistemas de entrega incluyen péptidos penetrantes celulares, exosomas y vectores virales. Aunque estos últimos ofrecen alta eficiencia en la transferencia génica, su toxicidad inherente y su potencial inmunogénico limitan su uso principalmente al ámbito preclínico⁽¹⁴⁾. En contraste, los sistemas no virales aportan ventajas como baja inmunogenicidad y gran versatilidad estructural, consolidándose como alternativas prometedoras en aplicaciones terapéuticas⁽²⁰⁾.

El éxito clínico en la focalización hepática mediante LNP y conjugados de GalNAc ha establecido una base sólida para el

uso terapéutico del ARNip. Esta eficacia se atribuye en gran medida a la sobreexpresión de receptores específicos en hepatocitos, tales como apoE y ASGPR, que facilitan la internalización⁽¹⁴⁾. Los fármacos aprobados por la FDA han demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de patologías hepáticas como la hipercolesterolemia⁽²²⁾. Esta focalización ha permitido optimizar la química y formulación del ARNip, minimizando los riesgos asociados a su administración y favoreciendo su aplicación en objetivos hepáticos relacionados con la obesidad, como INHBE y siDPP-4. La expansión hacia tejidos extrahepáticos refleja la evolución estratégica en el desarrollo de terapias basadas en ARNip y evidencia la creciente sofisticación tecnológica del campo.

LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

A pesar de los prometedores resultados en entornos experimentales, la traslación de la teoría a la práctica clínica enfrenta barreras multifactoriales que exigen cautela analítica.

- Desafíos en la traslación de modelos preclínicos: la mayoría de las evidencias actuales, incluidos los hallazgos sobre CCT-217 y siDPP-4, derivan de modelos murinos con obesidad inducida por la dieta (DIO). No obstante, el metabolismo humano posee una complejidad sistémica superior a la de los roedores. Los mecanismos que inducen el pardeamiento del tejido adiposo blanco ("grasa beige") en ratones no garantizan necesariamente una reducción ponderal significativa o segura en pacientes con obesidad. Dado que múltiples fármacos permanecen en fases de investigación preclínica, el riesgo de deserción en las Fases I y II de los ensayos clínicos continúa siendo elevado^(1,2,10).
- Riesgos en redes metabólicas interconectadas: la intervención genética mediante ARNip conlleva el riesgo de silenciar genes esenciales de forma inadvertida debido a homologías de secuencia parciales, que podría desencadenar toxicidad celular o respuestas inmunitarias adversas. Por ejemplo, el gen FTO presenta una vinculación pleiotrópica con la obesidad y con diversas neoplasias malignas. En consecuencia, su modulación requiere una precisión molecular extrema para prevenir efectos secundarios sistémicos a largo plazo^(7,10).
- Incertidumbres críticas y homeostasis tisular: persisten interrogantes que solo los ensayos clínicos longitudinales podrán resolver. En primer lugar, la literatura científica aún no determina la durabilidad del silenciamiento génico tras la suspensión del tratamiento, no existen mecanismos compensatorios que provoquen un efecto rebote⁽¹⁵⁾. En segundo lugar, no se ha evaluado el impacto de estas terapias sobre el riesgo de fibrosis tisular. Una remodelación acelerada del tejido adiposo puede activar macrófagos proinflamatorios que secreten factores profibróticos, como el factor de crecimiento transformante beta, induciendo cicatrización patológica y alteraciones metabólicas crónicas⁽²³⁾.
- Barreras socioeconómicas y regulatorias: a diferencia de

los fármacos orales convencionales, las terapias basadas en ARNip representan biotecnología de alta complejidad. Los costos de producción de sistemas de entrega, como LN y los conjugados GalNAc, son sustanciales, los que podrían limitar el acceso y exacerbar las disparidades en salud. Asimismo, los protocolos de administración parenteral y el monitoreo genómico continuo imponen una carga operativa superior a los sistemas sanitarios en comparación con las terapias tradicionales^(24,25).

La evolución del ARNip hacia una realidad clínica robusta depende que la industria demuestre su eficacia terapéutica y su seguridad crónica, viabilidad económica y la preservación de la integridad de los procesos biológicos fundamentales.

CONCLUSIÓN

El tratamiento de la obesidad está experimentando una transformación sin precedentes gracias a la precisión y versatilidad de las terapias basadas en ARNip. Los significativos avances en los sistemas de administración han sentado las bases para el desarrollo de agentes antiobesidad altamente específicos y eficaces.

La capacidad inherente de los fármacos ARNip para modular de forma precisa la expresión génica, junto con el desarrollo continuo de plataformas de entrega dirigida, los posiciona como herramientas terapéuticas verdaderamente disruptivas. La investigación preclínica y los progresos clínicos iniciales demuestran de manera contundente que estas terapias tendrán un rol protagónico y fundamental en el futuro del manejo de la obesidad. Están preparadas para ofrecer soluciones más eficaces, seguras y, crucialmente, personalizadas para abordar la obesidad y sus complejas comorbilidades asociadas. Esto representa un cambio de paradigma hacia un tratamiento que va más allá de la simple pérdida de peso, enfocándose en la mejora integral de la salud metabólica y la composición corporal.

DECLARACIÓN DE ASPECTOS ÉTICOS

CONSIDERACIONES ÉTICAS: los autores queremos expresar que cada paso dado para llevar a cabo esta revisión ha estado alineado con las normas estipuladas por el Comité de Ética. Asimismo, hemos seguido las directrices establecidas por la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki de 1975 en su versión más reciente. Nos complace destacar que los estudios considerados han adoptado prácticas que aseguran la integridad y el respeto hacia todos los participantes, cumpliendo a su vez con las normativas regulatorias vigentes.

CONFLICTO DE INTERESES: los autores declaramos que no existen conflictos de interés en relación con este estudio. Nos aseguramos de que la investigación y la interpretación de los datos se hayan llevado a cabo de forma imparcial, sin que ninguna influencia externa haya podido comprometer la integridad del trabajo presentado.

FINANCIAMIENTO: los autores certificamos que no hemos recibido ningún tipo de apoyo financiero, recursos materiales, equipos, personal de trabajo, ni contribuciones en especie de individuos, instituciones públicas o privadas para la realización de este estudio. Garantizamos que las conclusiones presentadas son el resultado exclusivo de nuestro esfuerzo científico y analítico.

REFERENCIAS

1. **Stewart W, Hu B, Li F, Huang J, Liu Z, Zhang C, et al.** A combinatorial siRNA and mRNA approach for obesity treatment using targeting lipid nanoparticles. *J Control Release.* 2025; 383:113857.
2. **Xiao B, Wang S, Pan Y, Zhi W, Gu C, Guo T, et al.** Development, opportunities, and challenges of siRNA nucleic acid drugs. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2024; 36:102437.
3. **Ebenezer O, Oyebamiji AK, Olanlokun JO, Tuszyński JA, Wong GK.** Recent update on siRNA therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2025; 26:3456.
4. **Xu J, Wang XF, Chen P, Liu FT, Zheng SC, Ye H, et al.** RNA Interference in moths: Mechanisms, applications, and progress. *Genes (Basel).* 2016; 7:88.
5. **Ahmadivand S.** Innovation in mRNA Vaccines and RNAi via protein nanocages. *Vaccines (Basel).* 2025; 13:653.
6. **Tufeu M, Herkenne C, Yogeshvar N, Kalia YN.** Trends and commonalities of approved and late clinical-phase RNA therapeutics. *Pharmaceutics.* 2025; 17:903.
7. **Rastogi A, Qiu R, Campoli R, Altayeh U, Arriaga S, Khan MJ, et al.** The role of fat mass and obesity-associated (FTO) gene in non-small cell lung cancer tumorigenicity and EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance. *Biomedicines.* 2025; 13:1653.
8. **Humayrah W, Sabrina N, Stefani M, Taslim NA, Surya R, Handoko MN, et al.** The role of micro-ribonucleic acid and small interfering-ribonucleic acid in precision nutrition for obesity management. *Clin Nutr ESPEN.* 2025; 67:463-475.
9. **Yang HC, Ingelsson E, Singh K, Rheinhardt J, Ghosh A, Longo K, et al.** 84-OR: siRNA-INHBE silencing in mice recapitulates human genetic data and demonstrates improved healthy weight loss profile. *Diabetes.* 2025; 74:84-OR.
10. **Huang HYR, Badar S, Said M, Shah S, Bharadwaj HR, Ramamoorthy K, et al.** The advent of RNA-based therapeutics for metabolic syndrome and associated conditions: a comprehensive review of the literature. *Mol Biol Rep.* 2024; 51:493.
11. **Liang J, Shao W, Ni P, Liu Q, Kong W, Shen W, et al.** siRNA/CS-PLGA nanoparticle system targeting knockdown intestinal SOAT2 reduced intestinal lipid uptake and alleviated obesity *Adv Sci.* 2024; 11:2403442.
12. **Yang J.** Nanoparticle-based siRNA delivery system empowers the obesity management. *Nano Biomed Engineer.* 2024; 16:521-524.
13. **Tang R, Harasymowicz NS, Wu CL, Choi YR, Lenz K, Oswald SJ, et al.** Gene therapy for fat-1 prevents obesity-induced metabolic dysfunction, cellular senescence, and osteoarthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2024; 121:e2402954121.
14. **Sajid MI, Moazzam M, Kato S, Yeseom Cho K, Tiwari RK.** Overcoming barriers for siRNA therapeutics: From bench to bedside. *Pharmaceutics (Basel).* 2020; 13:294.
15. **Singh J, Saeedan AS, Kaithwas G, Ansari MN.** Small interfering RNA: From designing to therapeutic in cancer. *J Genet Eng Biotechnol.* 2025; 23:100484.
16. **Blumenkranz Z.** Viability of siRNA as a clinical treatment. *Sci J Lander Coll Arts Sci.* 2015; 8:101-105.
17. **Liu M, Wang Y, Zhang Y, Hu D, Tang L, Zhou B, et al.** Landscape of small nucleic acid therapeutics: moving from the bench to the clinic as next-generation medicines. *Signal Transduct Target Ther.* 2025; 10:73.
18. **Tatiparti K, Sau S, Kashaw SK, Iyer AK.** siRNA delivery strategies: A comprehensive review of recent developments. *Nanomaterials (Basel).* 2017; 7:77.
19. **Chevalier R.** siRNA Targeting and treatment of gastrointestinal diseases. *Clin Transl Sci.* 2019; 12:573-585. doi: 10.1111/cts.12668.
20. **Khan M.** Polymers as efficient non-viral gene delivery vectors: The role of the chemical and physical architecture of macromolecules. *Polymers (Basel).* 2024; 16:2629.
21. **Nomura K, An S, Kobayashi Y, Kondo J, Shi T, Murase H, et al.** Synthesis of 2'-formamidonucleoside phosphoramidites for suppressing the seed-based off-target effects of siRNAs. *Nucleic Acids Res.* 2024; 52:10754-10774.
22. **Brimacombe CA, Kulkarni JA, Cheng MHY, An K, Witzigmann D, Cullis PR.** Rational design of lipid nanoparticles for enabling gene therapies. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2025; 33:101518.
23. **Zhao Z, Lin CY, Cheng K.** siRNA- and miRNA-based

- therapeutics for liver fibrosis. *Transl Res.* 2019; 214:17-29.
24. **Pérez-Carrión MD, Posadas I, Ceña V.** Nanoparticles and siRNA: A new era in therapeutics? *Pharmacol Res.* 2024; 201:107102.
25. **Friedrich M, Aigner A.** Therapeutic siRNA: State-of-the-Art and future perspectives. *BioDrugs.* 2022; 36:549-571.
-



Lysodren[®]
Mitotano 500 mg



Indicaciones

Tratamiento sintomático del carcinoma avanzado de la corteza suprarrenal (inextirpable, metastásico o recidivante).¹

Presentación

100 comprimidos x 500 mg.

La terapia adyuvante con Lysodren[®] prolonga significativamente la SLR y la SG en pacientes con CAC.^{2,3}



CELNOVA
PHARMA

HRA Pharma
Rare Diseases
is now part of **ESTEVE**

SLR= sobrevida libre de recurrencia; SG= sobrevida global; CAC= carcinoma adrenocortical

Material para uso exclusivo del profesional de salud. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o al público general.

Para mayor información, contactar a Celnova Pharma: argentina@celnova.com. Celnova Argentina S.A. San Vladimiro 3056, San Isidro. Buenos Aires - Argentina. Para acceder a la información del producto, escanee el código QR, ingrese a nuestra web www.celnova.com

1. Prospecto según DI-2025-5377-APN-ANMAT#MS.
2. Terzolo M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2372-2380. doi:10.1056/NEJMoa063360.
3. Fassnacht M, et al. Improved survival in stage II adrenocortical carcinoma followed by specialized centers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4925-4932. doi:10.1210/jc.2010-0803.



Revisión



AVANCES TERAPÉUTICOS Y PERSPECTIVAS DE LA PRESERVACIÓN Y RESTAURACIÓN DE CÉLULAS β EN LA DIABETES MELLITUS

Reyna-Villasmil E.^{1*} Mejia-Montilla J.².¹ Departamento de investigación aplicada. Biomedical Advancements and Life-Saving Care Knowledge (Balck), Zurich, Suiza.² Departamento de datos y análisis clínico. Biomedical Advancements and Life-Saving Care Knowledge (Balck), Zurich, Suiza.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 05/08/2025

Revisión: 17/08/2025

Aceptado: 05/03/2026

Palabras clave:

Células β pancreáticas

Diabetes mellitus

Trasplante de islotes

Inmunosupresión

Terapias celulares

RESUMEN

El tratamiento de la diabetes mellitus ha evolucionado en las últimas décadas gracias a los avances en terapias farmacológicas, inmunomoduladoras y celulares, con un enfoque centrado en la preservación y restauración de las células β pancreáticas. Intervenciones como el teplizumab, el trasplante de islotes pancreáticos y las células β derivadas de células madre en la diabetes mellitus tipo 1 han demostrado resultados clínicos prometedores, aunque enfrentan desafíos como la necesidad de inmunosupresión crónica, la limitada escalabilidad y la durabilidad de los injertos. Tecnologías emergentes como la edición genética y la encapsulación celular ofrecen soluciones innovadoras para superar estas limitaciones, al tiempo que abren nuevas posibilidades terapéuticas. Paralelamente, las modificaciones del estilo de vida, como la pérdida de peso, la actividad física y la cirugía bariátrica, siguen siendo fundamentales para mejorar la sensibilidad a la insulina y preservar la función de las células β en la diabetes mellitus tipo 2. El futuro del tratamiento de la diabetes mellitus requerirá estrategias combinadas, personalizadas y dirigidas a múltiples niveles fisiopatológicos. Este enfoque integral busca no solo controlar los síntomas, sino también intervenir en los mecanismos subyacentes de la enfermedad, con el propósito de alcanzar una remisión sostenida y mejorar la calidad de vida de los pacientes. El objetivo de esta revisión fue analizar los avances terapéuticos y perspectivas de la preservación y restauración de células β en la diabetes mellitus.

ABSTRACT

Keywords:

Pancreatic β -cells
Diabetes mellitus
Islet transplantation
Immunosuppression
Cellular therapies

The treatment of diabetes mellitus has evolved in recent decades thanks to advances in pharmacological, immunomodulatory, and cellular therapies, with a focus on preserving and restoring pancreatic β cells. Interventions such as teplizumab, pancreatic islet transplantation, and stem cell-derived β cells in type 1 diabetes mellitus have shown promising clinical results, although they face challenges such as the need for chronic immunosuppression, limited scalability, and graft durability. Emerging technologies such as gene editing and cell encapsulation offer innovative solutions to overcome these limitations, while opening up new therapeutic possibilities. At the same time, lifestyle modifications such as weight loss, physical activity, and bariatric surgery remain essential for improving insulin sensitivity and preserving β -cell function in type 2 diabetes mellitus. The future of diabetes mellitus treatment will require combined, personalized strategies targeting multiple pathophysiological levels. This comprehensive approach seeks not only to control symptoms but also to intervene in the underlying mechanisms of the disease, with the aim of achieving sustained remission and improving patients' quality of life. The objective of this review was to analyze therapeutic advances and perspectives for β -cell preservation and restoration in diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

Las células β del páncreas, responsables de la producción de insulina, desempeñan un papel esencial en el mantenimiento del equilibrio de la glucosa en sangre. Su deterioro progresivo y eventual destrucción constituyen eventos clave en el desarrollo de la diabetes mellitus (DM). En las últimas décadas, el estudio de los mecanismos moleculares y celulares implicados en esta disfunción ha cobrado una importancia creciente, lo que ha impulsado el diseño de nuevas estrategias terapéuticas⁽¹⁾.

Entre los avances más destacados se encuentran los tratamientos farmacológicos, las terapias inmunomoduladoras y las intervenciones basadas en células y medicina regenerativa, todas ellas con un alto grado de especialización. A diferencia de los enfoques tradicionales, que se centran en el control de los síntomas, las investigaciones actuales buscan restaurar la funcionalidad de las células β . Estas nuevas estrategias priorizan intervenciones sostenibles que minimicen la activación del sistema inmunológico⁽²⁾.

Sin embargo, aun existen desafíos importantes que limitan su aplicación clínica, como la escasez de donantes, el riesgo de rechazo inmunológico y las dificultades para escalar estos tratamientos⁽¹⁻³⁾. En este contexto, el desarrollo de una cura funcional, duradera y accesible para la DM se ha convertido en una prioridad estratégica dentro de la investigación biomédica⁽³⁾. El objetivo de esta revisión fue analizar los avances terapéuticos y perspectivas integradas de la preservación y restauración de células β en la diabetes mellitus

CÉLULAS β PANCREÁTICAS EN LA PATOGÉNESIS DE LA DIABETES

Mecanismos moleculares de detección de glucosa y regulación de la secreción de insulina en células β

Las células β pancreáticas cumplen una función especializada en la regulación de la homeostasis glucémica, al sintetizar, almacenar y liberar insulina en respuesta a los cambios en el estado metabólico. Esta capacidad depende de un sistema especializado de detección de glucosa, en el que la glucoquinasa (GK) actúa como enzima clave. La GK cataliza el paso limitante en la fosforilación de la glucosa, lo que marca el inicio de la cascada metabólica que culmina en la secreción de insulina. La velocidad de esta reacción es proporcional a la concentración de glucosa en el entorno extracelular, permitiendo una liberación de insulina ajustada a los niveles circulantes de glucosa⁽²⁾.

Diversos estudios han demostrado que una menor expresión de GK en las células β se asocia con una disminución en la secreción de insulina inducida por glucosa, lo que resalta su papel esencial en la detección y respuesta frente a la glucosa⁽²⁾. Por ello, las estrategias terapéuticas dirigidas a aumentar la actividad o expresión de la GK podrían contribuir a restaurar la funcionalidad metabólica intrínseca de estas células.

Cabe destacar que el sistema de detección de glucosa en las células β no actúa de forma aislada, sino que está regulado por una red de señales neuroendocrinas. Estas señales provienen de neuronas hipotálamicas, células endocrinas del intestino y del

propio páncreas, e incluyen al péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y al péptido insulínico dependiente de la glucosa. Ambas incretinas se unen a sus receptores específicos en la membrana de las células β , activando vías de señalización intracelular que elevan los niveles de adenosina monofosfato cíclico. Este aumento potencia la secreción de insulina inducida por glucosa, amplificando así la respuesta secretora frente a estímulos glucémicos⁽²⁾.

Dinámica funcional de las células β y su implicación en estrategias terapéuticas

La secreción de insulina por parte de los islotes pancreáticos ocurre de manera pulsátil, regulada por oscilaciones dinámicas en las concentraciones intracelulares de calcio dentro de las células β . Este patrón de liberación se origina a partir de la activación transitoria y sincronizada de subpoblaciones funcionales dentro del islote. La evidencia actual sugiere que esta dinámica colectiva de activación e inactivación es crucial para preservar la homeostasis metabólica⁽³⁾.

La contribución funcional de cada célula β está determinada, en gran medida, por su ubicación dentro del islote, el microambiente que la rodea y el momento en que se activa, más que por características celulares individuales. Esta perspectiva cuestiona modelos previos que atribuían un rol predominante a células “líderes” con funciones regulatorias constantes dentro del islote⁽⁴⁾.

Desde el punto de vista terapéutico, estas observaciones tienen implicaciones relevantes. Las estrategias centradas en células “líderes” o en perfiles génicos estáticos podrían resultar insuficientes. En cambio, enfoques dirigidos a optimizar la funcionalidad colectiva del islote —mediante la mejora de la comunicación intercelular, la reorganización de la arquitectura tisular y la optimización del microambiente, incluyendo el aporte vascular y la oxigenación— podrían ofrecer mayores beneficios clínicos⁽⁴⁾.

Esta visión también resalta los desafíos que implica trasladar hallazgos obtenidos en modelos animales simplificados —como cultivos bidimensionales o sistemas tridimensionales tipo organoide— a la compleja microarquitectura de los islotes pancreáticos humanos. Por ello, los estudios realizados en islotes humanos son esenciales para validar estos principios dinámicos y avanzar hacia intervenciones terapéuticas efectivas⁽⁵⁾.

Interacción entre disfunción de células β e insulinoresistencia en la diabetes mellitus

La disfunción de las células β y la resistencia a la insulina son procesos interrelacionados que actúan de forma sinérgica en la progresión de la DM. Cuando ambos mecanismos se ven alterados, se genera una hiperglucemia persistente que incrementa la demanda de insulina más allá de la capacidad secretora de las células β , acelerando su deterioro funcional. Esta disminución en la sensibilidad a la glucosa, junto con una secreción inadecuada de insulina, puede presentarse incluso

antes de que se manifiesten síntomas clínicos, lo que posiciona a la disfunción de las células β como un punto clave en la evolución de la enfermedad⁽⁵⁾.

La pérdida progresiva de la función de las células β , que puede culminar en su agotamiento completo, es una característica común tanto en la DM tipo 1 como en la tipo 2⁽⁵⁾. En el caso de la DM tipo 1, esta pérdida suele estar mediada por una respuesta autoinmune, en la que linfocitos T autorreactivos identifican a las células β como antígenos y las destruyen. Este proceso inmunológico puede eliminar entre el 70% - 90% de la masa de células β , lo que con frecuencia conduce a una descompensación metabólica abrupta y severa⁽⁶⁾.

Por otro lado, la DM tipo 2 presenta una etiología multifactorial. En este contexto, la pérdida de células β suele estar asociada a una resistencia sistémica a la insulina⁽⁶⁾. Para compensar esta resistencia, las células β aumentan su producción de insulina, lo que las somete a un estrés secretor crónico. Con el tiempo, esta sobrecarga funcional puede inducir apoptosis y pérdida celular, agravando el deterioro de la función pancreática⁽⁷⁾.

Mecanismos moleculares del deterioro de las células β en la diabetes mellitus

En la DM, diversos mecanismos moleculares convergen en el deterioro progresivo de las células β pancreáticas. Las concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias, frecuentes en contextos de obesidad e insulinoresistencia (IR), desencadenan una respuesta inflamatoria en los islotes pancreáticos. Esta inflamación activa procesos como el estrés mitocondrial, que culminan en la apoptosis celular. En la DM tipo 2, la hiperglucemia crónica, junto con mediadores inflamatorios secretados por adipocitos y macrófagos del tejido adiposo, perpetúa un estado inflamatorio crónico de bajo grado que daña a las células β ⁽⁵⁾.

La exposición prolongada a concentraciones elevadas de glucosa en un entorno inflamatorio favorece la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. Estas especies lesionan componentes celulares esenciales —como el ADN, las proteínas y las mitocondrias— comprometiendo la viabilidad celular. Las células β son vulnerables a este tipo de daño debido a su limitada expresión de enzimas antioxidantes, lo que restringe su capacidad de defensa frente al estrés oxidativo. Como consecuencia, se ve afectada su capacidad para detectar glucosa y secretar insulina de forma adecuada⁽⁵⁾.

El estrés del retículo endoplásmico también desempeña un papel relevante, especialmente en la DM tipo 2. Ante la IR, las células β aumentan la síntesis de insulina, lo que sobrecarga el retículo endoplásmico. Esta sobrecarga activa la respuesta a proteínas mal plegadas (UPR), un mecanismo compensatorio que busca restaurar la homeostasis proteica. Sin embargo, si el estrés persiste, la UPR se vuelve disfuncional, comprometiendo la capacidad secretora de las células y promoviendo su apoptosis⁽⁸⁾.

La glucolipototoxicidad, resultado de la combinación de

hiperglucemia sostenida (glucotoxicidad) y concentraciones elevadas de ácidos grasos libres saturados (lipotoxicidad), genera un microambiente citotóxico. Estos lípidos, provenientes de la dieta o de la lipólisis del tejido adiposo en personas con obesidad, inducen estrés oxidativo, reducen la síntesis y liberación de insulina, y alteran la estructura y funcionalidad de las células β ⁽⁹⁾.

En la DM tipo 2 también se observa la formación de depósitos de amiloide en los islotes pancreáticos, derivados de la acumulación del polipéptido amiloide de los islotes. Estos oligómeros inducen la liberación de interleucina-1 β , una citocina proinflamatoria que recluta macrófagos y amplifica la inflamación local, contribuyendo al daño tisular y a la pérdida progresiva de células β ⁽⁴⁾.

Además, se han identificado alteraciones en la expresión de microARNs, como el miARN-11, así como mutaciones o desregulaciones en genes específicos —incluidos Kcnq1, HNF4, GLUT2, CHL1, LRFN2, RASGRP1, PPM1K, PPP1R1A, FAM105A, ENO2, PLCDX3, GNG5, TSPAN33, TMED6 y PAK7— que se asocian con una menor funcionalidad de las células β y una reducción en la secreción de insulina⁽⁹⁾.

Finalmente, la desorganización de la arquitectura de los islotes pancreáticos, observada con frecuencia en la DM tipo 2, altera la comunicación intercelular. Esta pérdida de organización espacial puede provocar una secreción descoordinada de insulina y glucagón, exacerbando la disfunción endocrina y agravando el estado hiperglucémico⁽⁴⁾.

Interacciones patológicas y estrategias de fortalecimiento celular en la preservación de células β

Los factores que afectan a las células β pancreáticas no actúan de forma aislada, sino que están interconectados en un circuito de retroalimentación positiva, en el cual cada componente potencia la acción de los demás, acelerando el deterioro funcional y estructural de estas células⁽⁴⁾. La hiperglucemia crónica induce estrés oxidativo, que a su vez intensifica tanto la inflamación como el estrés del retículo endoplásmico. Paralelamente, la IR impone una sobrecarga funcional sobre las células β , promoviendo su agotamiento y activando mecanismos de estrés intracelular.

Esta interacción sinérgica sugiere que las intervenciones terapéuticas dirigidas a un único mecanismo podrían ser insuficientes, ya que los procesos restantes continuarían contribuyendo al daño celular. Por ello, se plantea la necesidad de un enfoque terapéutico integral, capaz de abordar múltiples vías patológicas para interrumpir este ciclo de deterioro progresivo. Esta perspectiva subraya la importancia de intervenir en etapas tempranas de la enfermedad, antes de que el daño celular sea irreversible. Asimismo, invita a replantear la conceptualización de la DM tipo 2, no solo como una enfermedad caracterizada por IR, sino como una patología en la que las células β pierden su capacidad de adaptación frente a un entorno metabólicamente adverso⁽⁴⁾.

En lugar de enfocarse en la reducción de factores de estrés externos o en la supresión de la respuesta inmunitaria, una estrategia terapéutica emergente propone potenciar los mecanismos endógenos de defensa y supervivencia de las células β . Este enfoque busca fortalecer su capacidad de adaptación frente a agresiones metabólicas. Un ejemplo de ello es el efecto protector de la renalasa frente al estrés del retículo endoplásmico, lo que demuestra la posibilidad de modular la vulnerabilidad celular mediante intervenciones farmacológicas⁽¹⁰⁾.

Este cambio de paradigma terapéutico sugiere que agentes capaces de reforzar las defensas antioxidantes, mejorar el plegamiento proteico o activar vías de respuesta al estrés podrían preservar la funcionalidad de las células β sin necesidad de actuar sobre las concentraciones de glucosa. Además, esta estrategia podría explicar los beneficios observados con los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), los cuales reducen la carga metabólica general y contribuyen a mejorar el entorno celular⁽¹¹⁾.

AVANCES TERAPÉUTICOS EN LA PRESERVACIÓN Y REGENERACIÓN DE CÉLULAS β

En las últimas décadas, se han logrado avances sustanciales en el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a preservar la funcionalidad de las células β pancreáticas remanentes, así como a restaurar tanto su masa como su capacidad secretora en contextos de daño o pérdida celular. Estas estrategias abarcan desde tratamientos farmacológicos convencionales hasta terapias celulares avanzadas y enfoques innovadores de medicina regenerativa.

A pesar de su diversidad, todas estas intervenciones comparten un objetivo común: detener o incluso revertir el deterioro funcional de las células β , optimizar su capacidad para secretar insulina de manera eficiente y restablecer de forma sostenida la homeostasis glucémica. Este enfoque representa un cambio de paradigma en el tratamiento de la DM, al trascender el control sintomático tradicional y orientarse hacia la recuperación activa de la función pancreática. Las estrategias farmacológicas actuales se orientan a proteger la integridad estructural y funcional de las células β pancreáticas, mejorar su rendimiento secretor y promover su supervivencia. El objetivo terapéutico es conservar la masa celular existente, restaurar la capacidad de secreción de insulina y frenar los procesos degenerativos característicos de la DM.

Los agonistas del receptor de GLP-1 son análogos de incretinas que ejercen múltiples efectos beneficiosos sobre las células β . Al unirse a su receptor específico (GLP-1R), estimulan la secreción de insulina dependiente de glucosa, inhiben la apoptosis y promueven la proliferación celular⁽¹²⁾. Además de mejorar el control glucémico, se ha demostrado que estos agentes pueden ralentizar la progresión de la disfunción de las células β tanto en modelos animales como en pacientes con DM tipo 2. También contribuyen a reducir el estrés oxidativo y el estrés del retículo endoplásmico mediante la mejora del

microambiente metabólico y la disminución de la glucolipototoxicidad⁽¹³⁾. Esta combinación de efectos posiciona a los GLP-1RA como una opción terapéutica prometedora para preservar la funcionalidad de las células β .

Los inhibidores del SGLT2 actúan reduciendo la reabsorción renal de glucosa, promoviendo su excreción urinaria. Esta acción disminuye la glucotoxicidad sistémica y, en consecuencia, reduce la carga metabólica sobre las células β , favoreciendo su viabilidad. Estudios preclínicos han evidenciado que estos fármacos pueden aumentar la proliferación celular y/o reducir la apoptosis de las células β . En humanos, diversos ensayos clínicos han reportado mejoras en la función de las células β en pacientes con DM tipo 2⁽¹¹⁾. Estos beneficios se atribuyen a la reducción del estrés metabólico, la mejora de la sensibilidad a la insulina y la disminución de la demanda secretora, lo que atenúa la activación de vías intracelulares de estrés.

Investigaciones recientes han identificado a la renalasa como un regulador clave de la vulnerabilidad de las células β frente a distintos tipos de estrés, incluyendo el estrés del retículo endoplásmico y la agresión inmunitaria. La pargilina, un inhibidor de la renalasa, ha demostrado mejorar la supervivencia de las células β en modelos experimentales⁽¹⁰⁾. Este enfoque representa una estrategia innovadora que busca aumentar la resistencia intrínseca de las células β frente a condiciones metabólicas adversas.

En la DM tipo 1, las estrategias inmunomoduladoras han cobrado una importancia creciente. La investigación ha explorado una amplia gama de enfoques, que incluyen inmunosupresores clásicos, agentes antiinflamatorios no esteroideos y antagonistas de leucotrienos, con el objetivo de preservar la función residual de las células β en pacientes con diagnóstico reciente⁽⁸⁾. Estas terapias buscan modular la respuesta inmunitaria adaptativa y reducir la inflamación local en los islotes pancreáticos. Aunque algunos tratamientos han mostrado resultados prometedores en fases tempranas de la enfermedad, su eficacia a largo plazo y su perfil de seguridad continúan siendo objeto de evaluación⁽¹⁴⁾.

El teplizumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD3, ha demostrado capacidad para retrasar la progresión clínica de la DM tipo 1 en individuos con alto riesgo, especialmente en etapas iniciales. En ensayos clínicos, este agente ha mostrado eficacia en la preservación de la función de las células β en niños y adolescentes con diagnóstico reciente. Los pacientes tratados requirieron menores dosis de insulina exógena, presentaron un riesgo reducido de hipoglucemia grave y una mayor probabilidad de alcanzar remisión clínica⁽¹⁵⁾. No obstante, sus efectos no son permanentes, por lo que su uso combinado con otras terapias inmunomoduladoras podría potenciar su eficacia.

Una estrategia inmunológica intensiva consiste en el restablecimiento del sistema inmunitario mediante la administración de inmunosupresores en dosis elevadas, seguido de un trasplante autólogo de células madre

hematopoyéticas. Esta intervención, aplicada en pacientes con diagnóstico reciente de DM tipo 1, tiene como objetivo reconfigurar el sistema inmunológico para detener la autoinmunidad dirigida contra las células β ⁽¹⁶⁾.

Las células madre mesenquimales han sido estudiadas por su potencial para proteger las células β remanentes y como fuente alternativa para la generación de nuevas células β . Aunque han mostrado efectos beneficiosos en pacientes con DM tipo 2, su aplicación en DM tipo 1 sigue siendo objeto de debate, debido a su limitada capacidad para diferenciarse en células β funcionales y a la escasa evidencia que respalde su eficacia en este contexto⁽¹⁷⁾.

El trasplante de islotes pancreáticos consiste en la implantación de islotes pancreáticos aislados, obtenidos de donantes fallecidos, en pacientes con DM tipo 1 de difícil control. El procedimiento puede restaurar la producción endógena de insulina, mejorar el control glucémico a largo plazo, reducir los episodios de hipoglucemia grave y mejorar la calidad de vida⁽⁸⁾. Sin embargo, su aplicación a gran escala enfrenta limitaciones importantes: escasez de donantes, necesidad de inmunosupresión crónica, complejidad técnica y durabilidad limitada del injerto. Menos del 20% de los receptores mantienen independencia de insulina cinco años después del trasplante⁽¹⁸⁾.

El seguimiento de la función del injerto se realiza mediante biomarcadores (péptido C, hemoglobina glucosilada), monitoreo continuo de glucosa, pruebas de estimulación con glucagón y pruebas de tolerancia a la glucosa intravenosa. Además, se evalúa el estado inmunológico mediante la detección de autoanticuerpos y la tipificación de antígenos de histocompatibilidad para identificar signos tempranos de rechazo⁽¹⁹⁾.

Actualmente, es posible diferenciar células madre embrionarias humanas y células madre pluripotentes inducidas en células β funcionales capaces de secretar insulina⁽¹⁷⁾. Este avance representa un hito en medicina regenerativa, al ofrecer una fuente ilimitada de células productoras de insulina. Ensayos clínicos iniciales han demostrado secreción funcional de insulina in vivo e incluso independencia de insulina en algunos casos⁽¹⁸⁾. No obstante, persisten desafíos como la necesidad de inmunosupresión, la escalabilidad de la producción celular y los elevados costos asociados⁽²⁰⁾.

Para evitar la inmunosupresión sistémica, se han desarrollado estrategias de encapsulación celular mediante membranas semipermeables. Estas permiten el intercambio de oxígeno, nutrientes, glucosa y hormonas, al tiempo que protegen a las células del ataque inmunológico del receptor⁽⁸⁾.

Además de ofrecer inmunoprotección, la encapsulación de células β podría ampliar la disponibilidad de células trasplantables mediante el uso de islotes de origen animal o células derivadas de células madre⁽¹⁸⁾. Existen dos modalidades principales y cada enfoque presenta ventajas y limitaciones en términos de viabilidad celular, difusión de oxígeno y escalabilidad^(21,22).

·Microencapsulación: uso de cápsulas pequeñas que maximizan el área de intercambio.

·Macroencapsulación: dispositivos de mayor tamaño con membranas diseñadas para controlar la difusión de manera más precisa.

Las tecnologías de edición genética, especialmente CRISPR-Cas9, han emergido como herramientas clave para el desarrollo de terapias celulares avanzadas. Estas técnicas permiten modificar genes específicos para reducir la inmunogenicidad de las células trasplantadas, facilitando su evasión del sistema inmunitario. Además, se exploran aplicaciones orientadas a inducir la regeneración de células β a partir de células progenitoras, lo que podría ampliar las opciones terapéuticas para la DM tipo 1⁽²³⁾.

La generación de células hipoinmunes, diseñadas para evitar el reconocimiento por parte del sistema inmunológico del receptor, busca prevenir tanto el rechazo alógeno como la destrucción autoinmune, sin necesidad de inmunosupresión crónica. Resultados preliminares han demostrado la supervivencia y funcionalidad de islotes pancreáticos trasplantados sin inmunosupresores⁽¹⁹⁾.

La terapia génica también se investiga como vía para optimizar la funcionalidad de las células β . Algunas estrategias incluyen la sobreexpresión de genes que promueven la tolerancia inmunológica, la inducción de genes antiinflamatorios y la activación de factores de transcripción esenciales para la identidad y función de las células β , como PDX1 y NKX6-1, fundamentales para la diferenciación pancreática y la regulación de la secreción de insulina⁽²⁴⁾.

La investigación actual también se orienta hacia la regeneración de células β dañadas. Un estudio reciente identificó a Inceptor, un receptor de membrana que regula la homeostasis de la insulina al facilitar su degradación intracelular. La inhibición de Inceptor permitió restaurar el contenido intracelular de insulina, mejorar su secreción y prevenir la apoptosis. Esto posiciona a Inceptor como una diana terapéutica prometedora para potenciar la producción de insulina y preservar la viabilidad celular, especialmente en etapas tempranas de la DM tipo 2⁽²⁵⁾.

Las modificaciones del estilo de vida continúan siendo un pilar fundamental en el manejo de la DM tipo 2, tanto por su impacto positivo en el control metabólico como por su capacidad para preservar la funcionalidad de las células β pancreáticas. La reducción del peso corporal y la práctica regular de actividad física son intervenciones clave que mejoran la sensibilidad a la insulina y disminuyen la sobrecarga funcional de las células β ⁽⁶⁾. Al reducir la IR periférica, se atenúa la necesidad de una producción excesiva de insulina, lo que contribuye a prevenir el agotamiento progresivo de estas células. Además de optimizar el perfil glucémico, estas medidas ofrecen beneficios adicionales sobre otros factores de riesgo cardiometabólico, como la dislipidemia, la hipertensión arterial y la inflamación sistémica.

La cirugía bariátrica representa una intervención eficaz en el

tratamiento de la obesidad severa. Al inducir una pérdida de peso sostenida, este procedimiento mejora la sensibilidad a la insulina, modula la secreción de hormonas intestinales —como el GLP-1— e incluso puede favorecer una expansión funcional de la masa de células β . Estos efectos combinados se traducen en un mejor control glucémico y, en numerosos casos, en la remisión parcial o completa de la DM tipo 2⁽⁸⁾.

CONCLUSIONES

Los avances recientes en terapias farmacológicas, inmunomoduladoras y celulares han transformado el paradigma terapéutico en torno a la preservación y restauración de las células β en la DM. Intervenciones como el teplizumab, el trasplante de islotes pancreáticos y las células β derivadas de células madre han mostrado resultados clínicos prometedores. Sin embargo, persisten desafíos importantes, como la necesidad de inmunosupresión crónica, la limitada escalabilidad de las terapias celulares y la durabilidad restringida de los injertos.

Ante este panorama, tecnologías emergentes como la edición genética y la encapsulación celular ofrecen soluciones innovadoras para superar estas limitaciones, al tiempo que abren nuevas posibilidades terapéuticas. A medida que se profundiza en la comprensión de los mecanismos moleculares y celulares que subyacen al deterioro de las células β , se hace evidente que el futuro del tratamiento de la DM requerirá estrategias combinadas, personalizadas y dirigidas a múltiples niveles fisiopatológicos.

DECLARACIÓN DE ASPECTOS ÉTICOS

CONSIDERACIONES ÉTICAS: los autores queremos expresar que cada paso dado para llevar a cabo esta revisión ha estado alineado con las normas estipuladas por el Comité de Ética. Asimismo, hemos seguido las directrices establecidas por la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki de 1975 en su versión más reciente. Nos complace destacar que los estudios considerados han adoptado prácticas que aseguran la integridad y el respeto hacia todos los participantes, cumpliendo a su vez con las normativas regulatorias vigentes.

CONFLICTO DE INTERESES: los autores declaramos que no existen conflictos de interés en relación con este estudio. Nos aseguramos de que la investigación y la interpretación de los datos se hayan llevado a cabo de forma imparcial, sin que ninguna influencia externa haya podido comprometer la integridad del trabajo presentado.

FINANCIAMIENTO: los autores certificamos que no hemos recibido ningún tipo de apoyo financiero, recursos materiales, equipos, personal de trabajo ni contribuciones en especie de individuos, instituciones públicas o privadas para la realización de este estudio. Garantizamos que las conclusiones presentadas son el resultado exclusivo de nuestro esfuerzo científico y analítico.

REFERENCIAS

1. **Bartolomé A.** The pancreatic beta cell: Editorial. *Biomolecules*. 2023; 13:495.
 2. **MacDonald PE, Joseph JW, Rorsman P.** Glucose-sensing mechanisms in pancreatic beta-cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2005; 360:2211-2225.
 3. **Rupnik MS.** Beta cells: Opportunity makes a hub or a leader *eLife*. 2025; 14:e105929.
 4. **Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ, et al.** β -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care*. 2014; 37:1751-1758.
 5. **Cerf ME.** Beta cell physiological dynamics and dysfunctional transitions in response to islet inflammation in obesity and diabetes. *Metabolites*. 2020; 10:452.
 6. **Khalid M, Alkaabi J, Khan MAB, Adem A.** Insulin signal transduction perturbations in insulin resistance. *Int J Mol Sci*. 2021; 22:8590.
 7. **Hampton T.** Smart artificial beta cells may help treat diabetes. *JAMA*. 2018; 319:11-12.
 8. **Taneera J, Saber-Ayad MM.** Preservation of β -Cells as a therapeutic strategy for diabetes. *Horm Metab Res*. 2024; 56:261-271.
 9. **Cerf ME.** Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013; 4:37.
 10. **Park Y, Ko KS, Rhee BD.** New perspectives in studying type 1 diabetes susceptibility biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2025; 26(7):3249.
 11. **Asahara SI, Ogawa W.** SGLT2 inhibitors and protection against pancreatic beta cell failure. *Diabetol Int*. 2018; 10:1-2.
 12. **Kaneto H, Kimura T, Shimoda M, Obata A, Sanada J, Fushimi Y, et al.** Favorable effects of GLP-1 receptor agonist against pancreatic β -cell glucose toxicity and the development of arteriosclerosis: "The Earlier, the Better" in therapy with incretin-based medicine. *Int J Mol Sci*. 2021; 22:7917.
 13. **Chou HW, Cheng KP, Lin AC, Hung HC, Lin CH, Wang CC, et al.** Real-World comparative evaluation of add-on glucagon-like peptide 1 receptor agonist in type 2 diabetes treated with or without insulin. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15:1569.
 14. **Krishnamurthy B, Lacorcía M, Kay TWH, Thomas HE, Mannering SI.** Monitoring immunomodulation strategies in type 1 diabetes. *Front Immunol*. 2023; 14:1206874.
 15. **Saleem MR, Khan MT.** Teplizumab: a promising intervention for delaying type 1 diabetes progression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025; 16:1533748.
 16. **Couri CEB, Malmegrim KCR, Oliveira MC.** New horizons in the treatment of type 1 diabetes: More intense immunosuppression and beta cell replacement. *Front Immunol*. 2018; 9:1086.
 17. **de Klerk E, Hebrok M.** Stem cell-based clinical trials for diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:631463.
 18. **Sakata N, Sumi S, Yoshimatsu G, Goto M, Egawa S, Unno M.** Encapsulated islets transplantation: Past, present and future. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2012; 3:19-26.
 19. **Rech Tondin A, Lanzoni G.** Islet cell replacement and regeneration for type 1 diabetes: Current developments and future prospects. *BioDrugs*. 2025; 39:261-280.
 20. **Odorico J, Markmann J, Melton D, Greenstein J, Hwa A, Nostro C, et al.** Report of the key opinion leaders meeting on stem cell-derived beta cells. *Transplantation*. 2018; 102:1223-1229.
 21. **Desai T, Shea LD.** Advances in islet encapsulation technologies. *Nat Rev Drug Discov*. 2017; 16:338-350.
 22. **Collins J, Farnsworth NL.** Active targeting of type 1 diabetes therapies to pancreatic beta cells using nanocarriers. *Diabetologia*. 2025; 68:692-703.
 23. **Yau AWN, Chia AYY.** Advancements in diabetes research and stem cell therapy: a concise review. *J Diabetes Metab Disord*. 2025; 24:130.
 24. **Khartabil N, Avoundjian A.** Gene therapy and diabetes: A narrative review of recent advances and the role of multidisciplinary healthcare teams. *Genes (Basel)*. 2025; 16:107.
 25. **Karampelias C, Liu KC, Tengholm A, Andersson O.** Mechanistic insights and approaches for beta cell regeneration. *Nat Chem Biol*. 2025; 21:807-818.
-



Metopirone[®]

Metirapona 250 mg

Control rápido y confiable del cortisol ^{1,2}

Indicado para:

- Tratamiento de pacientes con síndrome de Cushing endógeno.³
- Prueba diagnóstica para la insuficiencia de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing dependiente de ACTH.³

Presentación:

- 50 cápsulas blandas x 250 mg.



CELNOVA
PHARMA

Material para uso exclusivo del profesional de salud. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o al público general.

Para mayor información, contactar a Celnova Pharma: argentina@celnova.com. Celnova Argentina S.A. San Vladimiro 3056, San Isidro. Buenos Aires - Argentina.

Para acceder a la información del producto, escanee el código QR, o ingrese a nuestra web www.celnova.com. Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica,

1. Nieman et al. Eur J Endocrinol. 2025;193(3):391-402.
2. Daniel et al. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(11):4146-4154.
3. Prospecto según DI-2025-7776-APN-ANMAT#MS



Caso Clínico



LESIÓN SUPRARRENAL QUÍSTICA: CUANDO LA IMAGEN NO ES SUFICIENTE

ROMERO L¹, GONZÁLEZ D²

¹ Asistente de cátedra. Cirujana general. Clínica Quirúrgica 3, Hospital Maciel, Universidad de la República UdelaR. Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

² Profesor titular. Cirujano general. Clínica Quirúrgica 3, Hospital Maciel, Universidad de la República UdelaR. Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 12/01/2025

Revisión: 24/01/2025

Aceptado:

Palabras clave:

Glándula suprarrenal

Quiste suprarrenal

Adrenalectomía

RESUMEN

Introducción: las lesiones suprarrenales tienen una incidencia de 7%, predominando en la quinta - sexta década de vida. La etiología benigna constituye hasta el 95% de los casos.

Caso clínico: se presenta el caso de una paciente de 51 años, con hallazgo incidental en tomografía computarizada de una lesión suprarrenal derecha sugestiva de adenoma. Se realizó adrenalectomía derecha, cuyo estudio histopatológico reveló un quiste endotelial suprarrenal.

Conclusión: las lesiones quísticas suprarrenales resultan un desafío diagnóstico por las limitaciones que acarrear los métodos de imagen para definir su etiología. Es esencial realizar una evaluación integral desde la clínica, humoral, imagenología y estudio histológico en caso de tenerla. Una evaluación integral y la correcta selección de pacientes para tratamiento quirúrgico permiten un abordaje seguro y eficaz, siendo la cirugía una herramienta fundamental para el diagnóstico definitivo en casos seleccionados.

ABSTRACT

Keywords:

Adrenal gland
Adrenal cyst
Adrenalectomy

Introduction: adrenal lesions have an incidence of approximately 7%, predominantly affecting individuals in the fifth to sixth decades of life. Benign etiologies account for up to 95% of cases.

Clinical case: we present the case of a 51-year-old patient with an incidental finding on computed tomography of a right adrenal lesion suggestive of an adenoma. A right adrenalectomy was performed, and histopathological examination revealed an adrenal endothelial cyst.

Conclusion: adrenal cystic lesions represent a diagnostic challenge due to the limitations of imaging methods in defining their etiology. It is essential to perform a comprehensive evaluation including clinical, hormonal, imaging, and histological assessment when available. A thorough evaluation and appropriate selection of patients for surgical treatment allow for a safe and effective approach, with surgery being a fundamental tool for definitive diagnosis in selected cases.

INTRODUCCIÓN

Las lesiones suprarrenales tienen una incidencia de 7%, predominando en la quinta - sexta década de vida. La etiología benigna constituye hasta el 95% de los casos⁽¹⁾.

Aun con imágenes de alta resolución, la distinción entre etiología benigna y maligna resulta compleja, volviéndose un desafío la conducta terapéutica. Por lo que el cirujano debe contemplar 4 pilares fundamentales: la presencia de síntomas, tamaño del quiste, tasa de crecimiento durante el seguimiento y alteraciones de las hormonas suprarrenales.

A partir de la presentación de un reporte de caso, realizaremos una revisión y actualización del algoritmo diagnóstico y terapéutico de esta entidad.

Caso clínico

51 años. Asintomática.

Ecografía abdomen: imagen quística de 60 mm, polilobulada con calcificación periférica en segmento 6 probable quiste hidatídico.

TC AP: imagen lobulada de glándula suprarrenal derecha de 60 x 35 mm con calcificación focal periférica, presenta washout absoluto de 80% y uno relativo de 20% sugestivo de adenoma.

Humoral: noradrenalina, dopamina, aldosterona y cortisol en rango. Aldosterona 4.30. Cirugía: se realizó una adrenalectomía derecha por abordaje laparoscópico.

Histología: quiste suprarrenal con moderada positividad para CD 34 y negatividad para citoqueratina, concordante con quiste de tipo endotelial.



Fig 1. TC abdomen con contraste en fase portal.
* imagen suprarrenal descrita.

Discusión

En la literatura se describen cuatro tipos principales de esta entidad, en función de sus características histológicas y su incidencia: quistes endoteliales (45%), los pseudoquistes (39%), quistes epiteliales (9%) y quistes de origen parasitario, a menudo hidatídicos (7%)⁽²⁾.

Los quistes endoteliales, más comúnmente conocidos como quistes simples, representan hasta el 24% de las lesiones clínicamente sintomáticas. Los síntomas resultan inespecíficos, incluyendo dolor abdominal, molestias gastrointestinales, masa palpable y, como complicación, hemorragia intraquística con la consiguiente repercusión hemodinámica y hematimétrica⁽³⁾.

La evaluación de una masa suprarrenal debe orientarse inicialmente a determinar su funcionalidad, independientemente de su tamaño o de las características radiológicas. Para ello, se debe realizar el test de supresión con dexametasona de 1 mg (para valorar hipercortisolismo), la determinación de metanefrinas plasmáticas o urinarias en 24 horas (para valorar feocromocitoma), la evaluación del hiperaldosteronismo primario mediante la relación aldosterona/renina en pacientes hipertensos o con hipopotasemia⁽⁴⁾.

En cuanto a la imagenología, ya mencionamos sus limitaciones en la caracterización de etiología.

Por ecografía, este tipo de lesiones comparten las características de quistes simples de otras topografías. Sin embargo, presenta como limitación principal ser técnico dependiente.

La tomografía computarizada permite caracterizar los quistes endoteliales suprarrenales como lesiones bien circunscriptas, de paredes delgadas y contenido líquido, que no presentan realce tras la administración de contraste en la fase portal⁽²⁾.

Hasta un 15% de los quistes, presentan calcificaciones periféricas. En contraste, los adenomas suprarrenales suelen medir menos de 4 cm, presentan bordes bien definidos y baja densidad en las imágenes sin contraste. Tras la administración de contraste, estas lesiones presentan realce en la fase venosa con lavado rápido en la fase tardía, considerándose diagnóstico de adenoma un porcentaje de lavado absoluto igual o superior al

60%⁽⁵⁾.

La biopsia de la glándula suprarrenal tiene una indicación limitada en la práctica clínica. Ante sospecha de tumor primario, no se recomienda su realización debido al riesgo de rotura capsular y diseminación tumoral. Asimismo, ante la sospecha de feocromocitoma, la punción puede precipitar complicaciones cardiovasculares potencialmente graves. Por este motivo, su indicación se limita a lesiones suprarrenales con características sugestivas de origen secundario o metastásico, una vez descartada actividad hormonal⁽⁶⁾.

La cirugía suprarrenal puede realizarse por abordaje transabdominal o retroperitoneal, ya sea por laparoscopia, cirugía robótica o abordaje convencional.

El caso presentado evidencia el desafío diagnóstico inherente de las lesiones suprarrenales. En este contexto, se observaron múltiples discordancias diagnósticas. En primer lugar, una discrepancia imagenológica entre la ecografía, que sugirió un quiste hidatídico hepático, y la tomografía computarizada, que describió la lesión como un adenoma suprarrenal. Asimismo, el diagnóstico tomográfico presuntivo difirió del resultado anatomopatológico definitivo, el cual correspondió a un quiste endotelial suprarrenal, reafirmando por tanto, las limitaciones de los estudios por imágenes para definir la etiología. La indicación quirúrgica, en cambio, fue clara, dada la presencia de una lesión mayor de 4 cm en una paciente joven y con adecuado riesgo anestésico-quirúrgico.

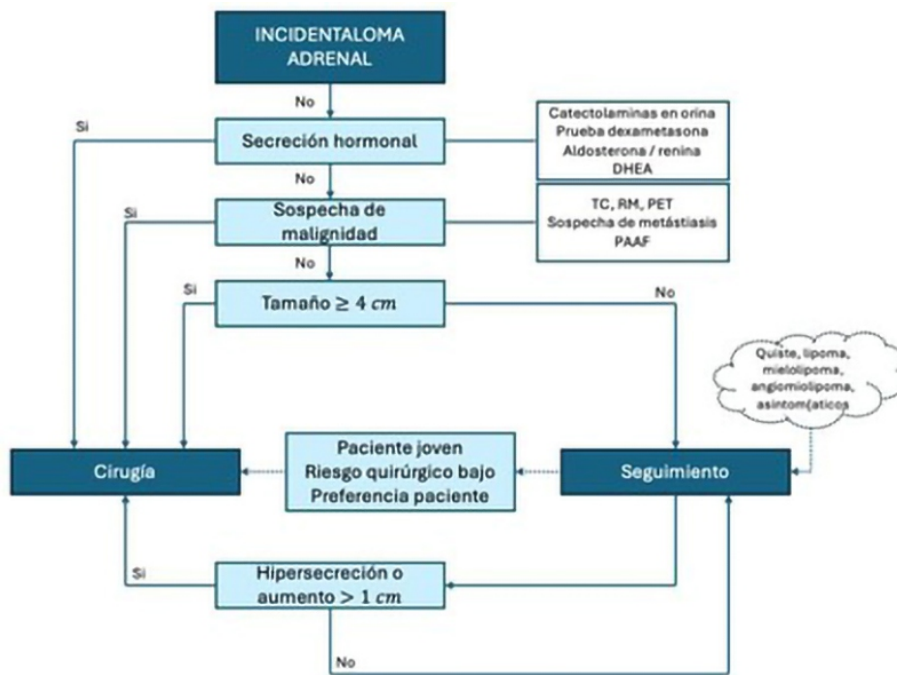


Fig 2. Algoritmo terapéutico para las lesiones suprarrenales(6).

Conclusión

Las lesiones quísticas suprarrenales resultan un desafío diagnóstico por las limitaciones que acarrear los métodos de imagen para definir su etiología. Es esencial realizar una evaluación integral desde la clínica, humoral, imagenología y estudio histológico en caso de tenerla. Una evaluación integral y la correcta selección de pacientes para tratamiento quirúrgico permiten un abordaje seguro y eficaz, siendo la cirugía una herramienta fundamental para el diagnóstico definitivo en casos seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Dogra P, Sundin A, Juhlin CC, Calissendorff J, Falhammar H, Bancos I.** Rare benign adrenal lesions. *Eur J Endocrinol.* 2023; 188(4).
2. **Laasri K, EL Harras Y, Izi Z, Marrakchi S, Derqaoui S, Bernoussi Z, et al.** Endothelial cyst of the adrenal gland: A rare case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2024; 12.
3. **Issam R, Amine MM, Meriam T, Ahmed C, Mehdi B, Mourad HS.** Lymphangiomatous endothelial cyst of the adrenal gland: A case report. *Urol Case Rep.* 2021; 39.
4. **Bancos I, Prete A.** Approach to the Patient with Adrenal Incidentaloma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2021; 106(11).
5. **Mayo-Smith WW, Song JH, Boland GL, Francis IR, Israel GM, Mazzaglia PJ, et al.** Management of Incidental Adrenal Masses: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *Journal of the American College of Radiology.* 2017; 14(8).
6. **Mercader Cidoncha E, Franch Arcas G, García Sanz I.** Glándula suprarrenal. En: **Parrilla Paricio P, García-Granero Ximénez E, Martín Pérez E, Morales-Conde S, Navarro Soto S, Targarona Soler EM, editores.** *Cirugía AEC.* 3.a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2019. p. 969.

RAEM REVISTA ARGENTINA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

raem.org.ar